ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

HISTOIRE CHIMIQUE

DES

ALCALOÏDES DES QUINQUINAS

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,

le mardi 20 août 1867,

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe,

PAR

P. GUICHARD.

Né à Pont-de-Vaux (Ain).

Ex-aide préparateur de chimie aux laboratoires de l'Ecole centrale, de la Sorbonne et du Collége de France,
interne en pharmacie des hôpitaux de Paris, membre de la Société chimique de Paris, membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.



PARIS.

IMPRIMERIE DIVRY ET Ce,

RUE NOTRE-DAME DES CHAMPS, 49.

1867

à Monsieur Chatin fils
Souvenir amical
Guichard

HISTOIRE CHIMIQUE

DES

ALCALOÏDES DES QUINQUINAS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, Directeur.
Buignet, Professeur titulaire.
A. Milne-Edwards, Professeur titulaire.

PROFESSEURS HONORAIRES.

MM. Caventou.
Guibourt.

PROFESSEURS.

MM. Bussy	Chimie inorganique.
Berthelot	Chimie organique.
Lecanu, Chevallier	Pharmacie.
Chatin	Botanique.
A. Milne-Edwards	Zoologie.
Gaultier de Claubry	Toxicologie.
Buignet	Physique.
Planchon	Histoire naturelle des médicaments.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. Baillon.
Regnault.

AGRÉGÉS.

MM. Lutz.
L. Soubeiran.
Riche.
Bouis.

MM. Grassi.
Baudrimont.
Ducom.

Examinateurs de la thèse :

MM. Berthelot (président), Chevallier, Lutz, Baillon et Regnault.

Nota. — *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

HISTOIRE CHIMIQUE

DES

ALCALOÏDES DES QUINQUINAS

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,

le mardi 20 août 1867,

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe,

PAR

P. GUICHARD.

Né à Pont-de-Vaux (Ain).

Ex-aide préparateur de chimie aux laboratoires de l'Ecole centrale, de la Sorbonne et du Collége de France,
interne en pharmacie des hôpitaux de Paris, membre de la Société chimique de Paris,
membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.

PARIS.

IMPRIMERIE DIVRY ET C[e],

RUE NOTRE-DAME DES CHAMPS, 49.

1867

A MES PARENTS

Hommage de reconnaissance pour leurs longs sacrifices.

A mes maîtres en chimie :

M. BALARD,

MEMBRE DE L'INSTITUT,

PROFESSEUR A LA SORBONNE ET AU COLLÉGE DE FRANCE.

M. H. SAINTE-CLAIRE DEVILLE,

MEMBRE DE L'INSTITUT,

PROFESSEUR A LA SORBONNE ET A L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE.

M. WURTZ,

MEMBRE DE L'INSTITUT,

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

A mes maîtres dans les hôpitaux :

M. CHATIN,

PROFESSEUR A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE,
PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOTEL-DIEU.

M. HÉBERT,

PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOPITAL DES CLINIQUES.



M. VIGLA,

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU.

M. DEPAUL,

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MÉDECIN DE L'HOPITAL DES CLINIQUES.

A Messieurs

JACQUELAIN,

CHEF DES TRAVAUX CHIMIQUES A L'ÉCOLE CENTRALE DES ARTS ET MANUFACTURES.

RICHE,

PROFESSEUR AGRÉGÉ A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

BÉRARD,

CHEF DES TRAVAUX CHIMIQUES A LA SORBONNE.

SCHUTZENBERGER,

CHEF DES TRAVAUX CHIMIQUES AU COLLÉGE DE FRANCE.

A Messieurs

DELPECH,

PHARMACIEN A CHARENTON.

VÉE,

PHARMACIEN A PARIS.

POUZADOUX,

PHARMACIEN A PARIS.

DESCHAMPS,

PHARMACIEN EN CHEF DE LA MAISON IMPÉRIALE DE CHARENTON.

Aucune question n'est aussi importante, au point de vue chimique ou thérapeutique, que celle de l'histoire des alcaloïdes des quinquinas. L'influence que cette découverte, due à des pharmaciens, a exercée sur la marche de la chimie et de la médecine, a une si grande importance qu'elle fait époque dans l'histoire des sciences expérimentales. Venant après tant de chimistes habiles, il devait évidemment rester fort peu à faire pour un élève ; aussi ai-je entrepris, surtout, de faire la monographie de ces alcaloïdes, de vérifier les réactions principales indiquées par les auteurs qui ont traité ce sujet. J'ai été assez heureux pour rectifier quelques erreurs, ce qui, je l'espère, témoignera de mon désir de faire mieux bientôt et me vaudra l'indulgence de mes juges.



CHAPITRE PREMIER.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA CONSTITUTION DES ALCALOIDES ARTIFICIELS. — GENÈSE DES ALCALOIDES NATURELS.

On a adopté dans les formules de ce travail les poids atomiques de M. Würtz : C = **12**; H = 1 ; O = 16; S = 32, etc.

Avant d'aborder l'étude des alcaloïdes des quinquinas, il est bon de jeter un coup d'œil d'ensemble sur la constitution générale des alcalis organiques, artificiels et naturels.

Tous ces corps présentent la plus grande analogie avec l'ammoniaque ; aussi Gehrardt les a tous rangés dans un même groupe, sous le nom de dérivés du type ammoniaque. En examinant de quelle manière l'azote se comporte dans les réactions, on a remarqué qu'il est tantôt monoatomique, tantôt triatomique ou enfin pentatomique. Ces deux dernières atomités sont les types d'où dérivent les ammoniaques composées : $Az\,X^3$ et $Az\,X^5$. L'ammoniaque et son chlorhydrate sont les représentants les plus simples de ces deux types :

$$Az\left\{\begin{matrix}H\\H\\H\end{matrix}\right. \qquad Az\left\{\begin{matrix}H\\H\\H\\H\\Cl.\end{matrix}\right.$$

Dans ces deux groupements, on peut remplacer tout l'hydrogène par un nombre égal de radicaux monoatomiques. Ainsi, par exemple, on pourra avoir :

$$AX^3 = \left\{ \quad Az\left\{\begin{matrix}A\\H\\H\end{matrix}\right. \quad Az\left\{\begin{matrix}A\\A'\\H\end{matrix}\right. \qquad Az\left\{\begin{matrix}A\\A'\\A''\end{matrix}\right. \right.$$

$$AX^5 = \left\{ \quad Az\left\{\begin{matrix}A\\H\\H\\H\\Cl.\end{matrix}\right. \quad Az\left\{\begin{matrix}A\\A'\\H\\H\\Cl.\end{matrix}\right. \quad \overbrace{Az\left\{\begin{matrix}A\\A'\\A''\\H\\Cl.\end{matrix}\right. \quad Az\left\{\begin{matrix}A\\A'\\A''\\A'''\\Cl.\end{matrix}\right.} \right.$$

En traitant ce dernier dérivé par un alcali, l'hydrate de potasse, par exemple, $\left.\begin{matrix}K\\H\end{matrix}\right\}O$ on enlève le chlore sous forme de chlorure de potassium, et le résidu HO de la potasse se combine avec le résidu $Az\left\{\begin{matrix}A\\A'\\A''\\A'''\end{matrix}\right.$ et forme un composé nouveau analogue comme constitution et comme propriétés à l'hydrate de potasse : c'est un hydrate d'oxyde d'ammonium. $Az\left.\left\{\begin{matrix}A\\A'\\A''\\A'''\\H\end{matrix}\right.\right\}O$

Le dernier atome d'hydrogène ne peut être chassé que par un radical d'acide, et on obtient ainsi un sel de cet ammonium. A A' A'' A''' représente un radical alcoolique, monoatomique quelconque, ce qui montre quel nombre immense de corps on peut engendrer ainsi : M. Berthelot, en admettant l'existence de 15 alcools monoatomiques, et on en connaît aujourd'hui près du double, évalue le nombre d'alcalis possibles à 3,875. Si on tient compte des alcools découverts depuis cette époque (1860) et de leurs isomères, on voit que ce chiffre n'est qu'une limite très-inférieure. Mais ce n'est pas tout : nous n'avons envisagé

que les radicaux monoatomiques; il y a un grand nombre de radicaux biatomiques qui jouissent de la propriété de se substituer à 2 atomes d'hydrogène, dans une double molécule d'ammoniaque; c'est pour cela que l'on dit que le radical biatomique sert à river les 2 molécules

d'ammoniaque $\left.\begin{matrix} Az \\ \\ Az \end{matrix}\right\{ \begin{matrix} H \\ H \\ B \\ H \\ H \end{matrix} = Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ H^2 \\ H^2 \end{matrix} \right.$ On peut continuer la substitution

dans deux molécules de $Az\ H^3$ ou $Az\ H^5$, et on obtient les deux séries :

$$A^2 X^6 = \left\{ \quad Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ H^2 \\ H^2 \end{matrix} \right. \quad Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ B' \\ H^2 \end{matrix} \right. \quad Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ B' \\ B'' \end{matrix} \right. \right.$$

$$A^2 X^{10} = \left\{ \quad Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ H^2 \\ H^2 \\ H^2 \\ Cl^2 \end{matrix} \right. \quad Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ B' \\ H^2 \\ H^2 \\ Cl^2 \end{matrix} \right. \quad \overbrace{Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ B' \\ B'' \\ H^2 \\ Cl^2 \end{matrix} \right. \quad Az^2 \left\{ \begin{matrix} B \\ B' \\ B'' \\ B''' \\ Cl^2 \end{matrix} \right.} \right.$$

Les carbures d'hydrogène triatomiques donneraient lieu aux mêmes substitutions dans trois molécules des groupements $Az\ X^3$ et $Az\ X^5$, et ainsi de suite.

Ce n'est pas tout encore : tout corps non saturé peut jouer le rôle de radical, et son atomicité est marquée par le nombre d'atomes d'hydrogène qui lui manquent pour arriver à la saturation.

Si donc nous prenons le corps $C^2\ H^4\ Br^2$, qui est saturé, si nous lui retranchons Br, nous aurons ($C^2\ H^4\ Br$), qui sera monoatomique, et qui comme tel pourra remplacer les radicaux monoatomiques A A' A'', et donner une série de composés de même constitution : ces bases découvertes par M. Hoffmann se nomment bases bromóthyliques; chaque radical biatomique pourra donner un radical ou plutôt un résidu monoatomique semblable.

Si nous considérons l'alcool ordinaire $\left.\begin{matrix} C^2 H^5 \\ H \end{matrix}\right\} O$ dans lequel l'oxygène biatomique O est saturé d'une part par H, de l'autre par $C^2 H^5$, et si nous lui enlevons H, nous avons $\left.\begin{matrix} C^2 H^5 \\ » \end{matrix}\right\} O$ qui est monoatomique et qui peut donner encore une série d'alcaloïdes : ce sont les bases oxéthyliques (bases oxyéthyléniques de M. Würtz). On peut aussi les considérer comme dérivant du radical $[(C^2 H^4 O)'' H]$.

De même, si de l'eau $\left.\begin{matrix} H \\ H \end{matrix}\right\} O$ on retranche H, on aura un résidu monoatomique, l'oxydrile $\left.\begin{matrix} H \\ « \end{matrix}\right\} O$, et il est probable que l'oxyammoniaque, corps découvert récemment, Az H^3 O est l'oxhydramine $Az \left\{\begin{matrix} H O \\ H \\ H \end{matrix}\right.$

Ces composés, sauf les oxydes d'ammonium et les bases oxéthyliques, ne contiennent pas d'oxygène, elles n'ont donc aucun rapport avec les alcaloïdes du quinquina.

Mais il est encore d'autres corps qui peuvent jouer le rôle de radicaux ; ce sont les radicaux d'acides qui sont aussi aptes à remplacer H H^2 H^3, etc., dans une, deux ou trois molécules d'ammoniaque. Ces composés sont désignés sous le nom d'amides.

Nous citerons seulement l'urée, $Az^2 \left\{\begin{matrix} CO \\ H^2 \\ H^2 \end{matrix}\right.$, le glycocolle, $\left.\begin{matrix} C^2 H^3 O^2 \\ H \\ H \end{matrix}\right\} Az$, qui sont les types d'un grand nombre d'amides, et qui, ayant conservé encore leurs propriétés alcalines, se rapprochent davantage des alcalis organiques.

Tous ces composés du type A X^3 peuvent se combiner avec les hydracides et donner des corps du groupement A X^5. La puissance de saturation d'un alcali est en rapport avec le nombre de molécules d'ammoniaque dont il dérive. Les monamines, les diamines, les triamines, etc., se-

ront donc monacides, diacides, triacides... Il n'en est pas toujours ainsi, surtout avec les amides. Ainsi l'urée est monacide quoique biatomique. Pour déterminer la constitution d'un alcaloïde, il est très-important de connaître quels sont les atomes d'hydrogène qui n'ont pas éprouvé la substitution. On nomme les amines, primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires, suivant que 1, 2, 3 ou 4 équivalents d'hydrogène ont été remplacés par 1, 2, 3, 4 radicaux.

Pour déterminer le degré de substitution d'un alcaloïde, il suffit de traiter une molécule de cet alcaloïde plusieurs fois de suite par une molécule d'iodure d'éthyle ou mieux de méthyle, jusqu'à ce que la réaction n'ait plus lieu. Le nombre de molécules d'iodure d'éthyle fixées déterminera le nombre d'atomes d'hydrogène non substitués.

Les amines quaternaires n'éprouveront pas de substitution ; les amines ternaires fixeront une molécule d'iodure d'éthyle, etc. M. Griess a décrit une nouvelle réaction, qui a servi à M. Hoffmann pour arriver plus rapidement au même résultat. Elle consiste à traiter une solution alcoolique de l'ammoniaque composée par l'acide azoteux ; on obtient ainsi un nouveau corps qui contient trois H de moins et Az de plus, ce qu'on peut représenter ainsi :

$$Az^2 \left\{ \begin{matrix} R \\ H^2 \\ H^2 \end{matrix} \right. + \left. \begin{matrix} AzO \\ H \end{matrix} \right\} O = Az^2 \left\{ \begin{matrix} R \\ Az \\ H \end{matrix} \right. + \left. \begin{matrix} H^2 \\ H^2 \end{matrix} \right\} O^2$$

Enfin on termine la réaction par l'iodure de méthyle pour voir s'il reste encore de l'hydrogène libre. L'analyse indique, d'après la composition du nouveau produit, le nombre d'atomes d'hydrogène libres qui s'y trouvaient. L'acide azoteux peut encore donner une autre indication, il peut servir à indiquer quel est le générateur de l'alcali.

La réaction précédente n'a lieu que sur une solution alcoolique ; si on opère en présence de l'eau, le produit azoté précédent se détruit et on obtient l'acide générateur. Appliquons ces deux réactions successives à l'aniline.

$$2\,Az \left\{ \begin{matrix} C^6H^5 \\ H \\ H \end{matrix} \right. + \left. \begin{matrix} AzO \\ H \end{matrix} \right\} O = Az^2 \left\{ \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \\ Az \\ H \end{matrix} \right. + 2\,H^2O$$

(Azodiphénydiamine)

$$Az^2 \left\{ \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \\ Az \\ H \end{matrix} \right. + \left. \begin{matrix} H \\ H \end{matrix} \right\} O = \left. \begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix} \right\} O + Az \left\{ \begin{matrix} C^6H^5 \\ H \\ H \end{matrix} \right. + Az^2$$

La réaction ne se fait pas toujours exactement ainsi. Par exemple, quelquefois l'acide azoteux donne un oxyde du produit primitif, comme pour la quinine et la cinchonine.

D'autres fois il produit bien l'alcool générateur, mais cet alcool donne ensuite un éther nitreux; c'est ce qui arrive avec l'éthylamine et avec quelques alcaloïdes naturels; enfin il peut arriver qu'il se forme des dérivés nitrés comme dans le cas de l'aniline. Cette réaction est importante, et on en a déjà tiré parti pour l'étude des alcalis naturels. Mais, s'il est vrai que ces derniers sont des ammoniaques, il est certain aussi que leur molécule beaucoup plus complexe n'a pas permis jusqu'à présent d'en déterminer la constitution.

Aussi nous avons pensé qu'il serait utile de réunir la plupart des expériences qui ont déjà été tentées sur ce sujet, en nous bornant toutefois à l'étude des alcaloïdes des quinquinas.

La constitution d'un corps est, en effet, de la plus haute importance pour prévoir ses réactions et arriver à sa synthèse.

Les alcaloïdes des quinquinas forment deux groupes qui diffèrent l'un de l'autre par un atome d'oxygène; les autres éléments étant les mêmes, il y a donc entre eux la même relation qu'entre les acides glycollique et oxalique. Il y a, du reste, une certaine analogie entre le glycocolle et les alcaloïdes naturels. Aussi nous pensons qu'on peut envisager ces corps comme des dérivés d'acides analogues à l'acide glycollique, c'est-à-dire d'acides hexatomiques, dont la basicité est moindre que l'atomicité. Ceci se rattache à l'opinion de M. Berthelot,

qui considère les alcaloïdes comme dérivant des sucres ou en général des alcools polyatomiques.

On peut citer, parmi les composés préparés artificiellement, la phlorizéine, qui dérive de la phlorizine, un glucoside, par l'action de l'ammoniaque et de l'oxygène. Rapprochons son équation de formation de celles de quelques autres amides.

$C^{21}H^{24}O^{10} + 2AzH^3 + 3O = C^{21}H^{30}Az^2O^{13}$ = phlorizéine.
(Phlorizine).
$C^7H^6O^2 + AzH^3 + 2O = C^7H^7AzO^3 + H^2O$ = orcéine.
(Orcine).
$C^2H^6O^2 + AzH^3 + 2O = C^2H^5AzO^2 + 2H^2O$ = glycocolle.
(Glycol).

On voit de suite qu'entre ces diverses réactions il y a certaines analogies de formation, et que si on savait le nombre d'atomes d'hydrogène libres dans la phlorizéine, il serait facile de connaître sa formule rationnelle.

Les recherches de Weddel, de MM. Delondre et Bouchardat, et celles plus récentes de M. de Vry sur les quinquinas acclimatés à Java, et celles de M. Howard sur les quinquinas de l'Inde, ont appris quelques faits relatifs au siége des alcaloïdes dans les quinquinas. Malheureusement les auteurs sont loin d'être d'accord.

M. Weddel pense que la quinine a son siége dans le liber ou dans le tissu cellulaire interposé aux fibres du liber ; au contraire, la cinchonine se trouve surtout dans le tissu cellulaire proprement dit.

L'opinion de M. Howard est inverse. Il a constaté, sur le *cinchona lancifolia*, que les couches libériennes ne contiennent que très-peu de cinchonine et de cinchonidine et pas de quinine, tandis que la couche cellulaire contient beaucoup de quinine et de cinchonine. Il trouva également que la quinine existe dans les feuilles, mais en petite quantité.

M. de Vry a publié plusieurs analyses relatives à la quantité d'alcaloïde contenue dans les diverses parties d'un arbre. Voici les chiffres

qu'il donne pour 100 grammes des diverses parties d'un *cinchona calysaya :*

Écorces de la racine, — bases impures.	1,136 (les trois bases).
Ligneux de la racine..	0,06 (cinchonine surtout).
Écorce du tronc.	3,9 (peu de cinchonine).
Bois du tronc.	0,08 (point de quinine).
Écorce des tiges ligneuses.	0,175 (les trois bases).
Tiges herbacées jeunes.	traces, encore douteuses.
Feuilles.	0.

Les feuilles et l'écorce des jeunes tiges contenaient de l'ammoniaque. Les feuilles vertes ont donné 0,46 0/0 de chloroplatinate d'ammoniaque.

Reichel avait déjà constaté en 1856 l'existence de l'ammoniaque. M. Howard a également constaté la présence de l'ammoniaque dans les différentes parties des quinquinas. Ce point est important, car il fait entrevoir pour un avenir prochain la solution de la genèse des alcaloïdes. M. Howard suppose qu'ils proviennent de l'action de l'ammoniaque sur les glucosides. Or, on trouve précisément dans les quinquinas un glucoside, l'acide quinotannique, qui peut se dédoubler en donnant du glucose et du rouge cinchonique, et de la quinovine qui se dédouble en acide quinovique et mannitane.

$$\underset{\text{ac. quinotannique.}}{3\,C^{14}H^{16}O^{7}} = \underset{\text{rouge cinchonique.}}{3\,C^{12}H^{12}O^{5}} + \underset{\text{glucose.}}{C^{6}H^{12}O^{6}}$$

$$\underset{\text{quinovine.}}{C^{30}H^{48}O^{8}} + H^{2}O = \underset{\text{ac. quinovique.}}{C^{24}H^{38}O^{4}} + \underset{\text{mannitane.}}{C^{6}H^{12}O}$$

Jusqu'à présent, aucune recherche n'autorise à admettre quela réaction mutuelle de l'ammoniaque et de ces corps donne naissance aux alcaloïdes.

M. de Vry, qui a dosé l'acide quinovique dans les diverses parties du calysaya, a obtenu des nombres qui n'ont aucun rapport avec sa richesse en alcaloïdes. MM. Delondre et Guibourt ont rapporté une

expérience curieuse. Un mélange de certains quinquinas gris et jaunes leur a donné plus de quinine que les deux quinquinas traités séparément.

Ce fait semble prouver que les quinquinas contiennent une substance susceptible de se transformer en quinine.

Si on recherche les modes de transformation d'un corps sucré en ammoniaque composée, on voit comme on peut le constater sur les équations de la phlorizéine, de l'orcéine, etc., que le glucose ou alcool générateur s'oxyde et se combine avec l'ammoniaque. Mais les alcools peuvent aussi se combiner directement à l'ammoniaque, ainsi que les aldéhydes et les acides dérivés. Les alcools donnent les ammoniaques composées désignées sous le nom d'amines, les acides donnent les amides, mais, comme je l'ai dit, plusieurs de ces amides jouissent de propriétés alcalines, surtout celles qui proviennent des acides dont l'atomicité est inférieure à la basicité.

Les aldéhydes donnent naissance avec l'ammoniaque à des aldéhydates qui résultent de l'union des deux éléments $C^2 H^4 O + Az H^3 = C^2 H^4 O. Az H^3$ qui peut être considéré comme l'orcéine de l'alcool ordinaire. D'autres fois les aldéhydes se combinent à l'ammoniaque en perdant de l'eau et donnent de véritables amines : l'acétylamine se forme de cette manière.

L'hydrobenzamide et l'amarine $C^{21}H^{18} Az O$ dérivent de l'aldéhyde benzoïque et de l'ammoniaque avec élimination d'eau. M. Hugo Schiff, dans des recherches importantes sur l'action des aldéhydes, a découvert un grand nombre de composés intéressants qui se forment de la même manière. En examinant les formules de la quinine et de la cinchonine, on pourrait citer un grand nombre d'hypothèses possibles sur la synthèse des alcalis des quinquinas, mais ces jeux de formules ne conduisent qu'à des hypothèses oiseuses et inutiles.

CHAPITRE II.

HISTOIRE DE LA DÉCOUVERTE DES ALCALOIDES DES QUINQUINAS.

Les quinquinas ont été l'objet d'un grand nombre de recherches chimiques. Bartholdi avait fait une analyse de quinquina ; les résultats en étaient tellement extraordinaires qu'ils ne furent pas acceptés. Armand Séguin fit aussi un grand nombre d'analyses sans plus de résultats ; il constata cependant que les quinquinas renferment un principe fébrifuge qui n'est pas astringent, ne précipite pas la gélatine, mais précipite l'infusion de tan.

Vauquelin fit plusieurs essais sur l'action des réactifs, sur les macérations de quinquina. Ces recherches, continuées par M. Guibourt, complétèrent les recherches antérieures sans rien apprendre sur la composition chimique de ces écorces.

Laubert, le premier, en traitant le quinquina de Loxa par l'éther, obtint une glu verdâtre et une matière cristallisée soluble dans l'alcool.

Gomez, en 1810, retira aussi un principe cristallisé, qu'on a depuis désigné sous le nom de cinchonine.

Duncan constata le même fait que Pfaff ne put vérifier ; celui-ci reconnut seulement que la matière active est celle qui précipite l'infusion de tan.

Labillardière jeune reconnut que la matière active des quinquinas est une base salifiable.

Enfin MM. Pelletier et Caventou, dans une série de recherches très-remarquables, démontrèrent que le quinquina gris contient une matière grasse verte, une matière colorante rouge insoluble, rouge cinchonique, une matière rouge soluble, une matière colorante jaune, du quinate de chaux, de la gomme et de l'amidon, enfin la cinchonine qui en constitue le principe actif. Plus tard on y trouva un peu de quinine.

Le quinquina rouge renferme beaucoup des deux alcaloïdes.

Le quinquina jaune renferme surtout un alcaloïde particulier, que

MM. Pelletier et Caventou découvrirent en 1820 et nommèrent quinine.

Ossian Henry dans une analyse du *quinquina pitayo* trouva de la quinine et de la cinchonine.

M. Peretti, en 1839, y trouva un alcali nouveau, *la pitayne*, et point de quinine ni de cinchonine, tandis que M. Guibourt, au contraire, y trouva de grandes quantités de ces deux alcaloïdes.

Dans les quinquinas blancs on découvrit de nouveaux corps.

Dans le *cinchona ovifolia*, M. Mill a découvert la blanquinine, M. Winckler, la paricine dans le quinquina de Para ; Mengadurque a signalé la pseudoquinine ; Erdmann, dans le quinquina de Huanaco, a signalé la huanaquine.

Tous ces alcaloïdes, si tant est que ce sont des corps particuliers, ce qui est très-douteux pour plusieurs d'entre eux, ont été étudiés d'une façon trop sommaire pour qu'il soit utile de faire leur histoire.

Enfin M. Pasteur, en 1853, étudia la quinidine et la cinchonidine, et découvrit deux alcalis nouveaux, la quinicine et la cinchonicine.

Pelletier et Corriol trouvèrent l'aricine dans le quinquina d'*arica*, M. Guibourt n'y trouva que de la cinchonine. Dans le quinquina de Jaen, M. Manzini signala un nouvel alcaloïde, la cinchovatine ; M. Bouchardat avait retiré de l'aricine du même quinquina, et M. Winckler prouve que l'aricine et la cinchovatine sont identiques.

Dans la quinoïdine du commerce, Schwab découvrit un alcaloïde qu'il nomma bétacinchonine, mais que M. Hesse a reconnu pour de la cinchonine.

Des quinquinas de Bogota on a extrait la quinidine qui est le résultat de l'action de la chaleur et de la lumière surtout sur les écorces de quinquinas. Celles-ci devraient donc être séchées et conservées à l'ombre. La quinoïdine du commerce renferme beaucoup de quinidine ; c'est même dans ce produit que Henry et Delondre ont découvert la quinidine. Le quinquina maracaïbo (variété de cinchona cordifolia) examiné par Winckler a fourni un alcaloïde qu'il nomma

cinchonidine mais qui n'est pas identique avec la cinchonidine de M. Pasteur.

M. Leers retrouva dans la cinchonidine du commerce ce même alcaloïde qu'il nomma quinidine ; il lui attribua la formule $C^{18} H^{22} Az^2 O$.

Il se dépose de sa solution alcoolique en prismes incolores, durs, friables, d'un aspect vitreux, fusibles à 175°, moins amer que la quinine. Il est soluble dans 2,180 parties d'eau à 17°, 1,858 parties d'eau bouillante, 12 parties d'alcool à 0,835, 100 parties d'éther en dissolvent 0,7 la solution alcoolique est lévogyre.

CHAPITRE III.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE LA QUININE.

On obtient la quinine en précipitant un sel de cette base par l'ammoniaque ; le précipité est lavé et séché.

C'est un précipité blanc, caillebotté, qui par la dessication devient corné et friable.

La quinine précipitée est hydratée et amorphe, mais on peut obtenir plusieurs hydrates cristallisés. Elle est inodore, d'une saveur amère ; anhydre, elle fond à 176°.

Elle est peu soluble dans l'eau. Voici quelques chiffres indiquant sa solubilité dans divers dissolvants. Elle se dissout dans 400 parties d'eau froide et dans 250 parties d'eau bouillante, dans son poids d'éther à 10°, 100 parties de chloroforme en dissolvent 57,47, et 100 parties d'huile 4,20. Elle est également soluble dans la benzine, les huiles essentielles et surtout l'alcool.

Sa solution alcoolique dévie à gauche la lumière polarisée (—126,7) à la température de 22°. L'élévation de température diminue ce pouvoir rotatoire, les acides l'augmentent.

Elle forme avec l'eau plusieurs hydrates; si on maintient humide la quinine précipitée et lavée, elle cristallise avec une molécule d'eau et peut cristalliser de sa solution alcoolique (quinine γ de Van Hey-

ningen) on obtient un autre hydrate en précipitant une solution de sulfate de quinine dans lequel de l'hydrogène naissant est produit par du zinc et de l'acide sulfurique, c'est une masse résinoïde verdâtre $C^{20} H^{24} Az^2 O^2, 2 H^2 O$. Elle peut former un autre hydrate qui ne possède pas la propriété de recristalliser après dissolution, il contient $C^{20} H^{24} Az^2 O^2, 3 H^2 O$. On l'obtient en abandonnant, en présence d'un excès d'ammoniaque, la quinine précipitée d'une solution étendue. Elle se présente sous forme de fines aiguilles qui sont des prismes carrés terminés par des pyramides. Il a la même composition que la quinine amorphe. Cet hydrate fond à 57° (Gehrard dit 120°), perd son eau de cristallisation. Par refroidissement la quinine anhydre se prend en une masse résinoïde qui s'électrise par le frottement. Refroidie dans le vide elle se prend en une masse cristalline.

Chauffée davantage elle se charbonne et laisse dégager de l'ammoniaque, de la quinoléine et sans doute d'autres bases.

Les acides dilués dissolvent la quinine, les acides sulfurique et nitrique concentrés ne l'altèrent pas à froid.

Une solution de quinine ou d'un de ses sels bouillie avec l'acide sulfurique étendu et le peroxyde de plomb donne un corps rouge cristallisé que M. Marchand a nommé *quinétine*. Si on fait bouillir une solution de sulfate de quinine avec de l'azotite de potasse, de l'azote se dégage et on obtient par l'action de l'ammoniaque une matière que M. Schützenberger a nommée oxyquinine $C^{20} H^{24} Az^2 O^3$: c'est une base soluble dans l'alcool et l'éther, moins amère que la quinine.

Le chlore humide agit d'une autre manière comme nous le verrons en parlant des caractères des sels de quinine.

Broyée avec de l'iode elle ne donne pas de produits de substitution mais de l'iodoquinine. Distillée avec une solution concentrée de potasse caustique elle donne de la quinoléine et d'autres alcaloïdes qui sont les mêmes que ceux auxquels donne naissance la cinchonine.

Elle éprouve la même décomposition si on chauffe une solution aqueuse à 250° en vases clos.

La quinine traitée par le chlorure de benzoïle donne, d'après

M. Schützenberger, de la benzoïlquinine $C^{20} H^{23} (C^7 H^5O) Az^2 O^2$ qui conserve des propriétés alcalines. Le chlorure d'acétyle donne une réaction analogue. Les iodures d'éthyle et de méthyle donnent de même des dérivés qui constituent les iodures de deux ammoniums composés : $C^{20} H^{24} (CH^3) Az^2 O^2 I$ et $C^{20} H^{24} (C^2 H^5) Az^2 O^2 I$.

Cette réaction montre que la quinine est un alcali tertiaire et qu'elle ne contient pas d'hydrogène libre : $Az^2 \} (C^{20} H^{24} O^2)^{vi}$ est donc sa formule.

Par suite le radical ou la somme des radicaux qui la constituent ont une atomicité totale = 6. Aucune réaction jusqu'à présent ne permet de prévoir leur nature.

CHAPITRE IV.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES DE LA CINCHONINE.

Elle s'obtient, comme la quinine, en précipitant un de ses sels par un alcali.

La cinchonine cristallise très-facilement; sa solution alcoolique évaporée donne des aiguilles qui sont des prismes à quatre pans réfractant la lumière.

Elle ne renferme pas d'eau de cristallisation, elle est peu amère à cause de sa faible solubilité. D'après M. Hesse, 1 partie de cinchonine se dissout dans 3810 parties d'eau à 10°; dans 371 parties d'éther à 20°; dans 140 parties d'alcool de 0,852 à 10°; 100 parties de chloroforme en dissolvent 4,31, et 100 parties d'huile 1 partie seulement; elle est aussi soluble dans la benzine et les huiles essentielles.

La solution de cinchonine a une réaction alcaline sur le papier rouge de tournesol. Une solution alcoolique, aiguisée d'acide chlorhydrique, dévie la lumière polarisée à droite $(\alpha) = + 190°,40$, les acides diminuent son pouvoir rotatoire. D'après M. Hesse, son point de fusion est situé entre 240 et 250°, et non à 165° : on peut la sublimer, surtout dans l'hydrogène ou le gaz ammoniaque, les acides dissolvent la cinchonine.

Chauffée avec l'acide sulfurique et le peroxyde de plomb, elle donne une matière rouge, la *cinchonetine*; elle résiste bien, du reste, aux agents d'oxydation. Chauffée avec l'azotite de potasse, elle s'oxyde comme la quinine et donne l'oxycinchonine, composé isomère, et non identique avec la quinine.

On obtient encore un isomère en traitant la cinchonine par le brôme : il se forme alors, d'après Laurent, deux dérivés bromés $C^{20} H^{23} Br Az^2 O$ et $C^{20} H^{22} Br^2 Az^2 O$. M. Strecker, en traitant ce dernier par la potasse en solution alcoolique, a obtenu un isomère de la quinine et de la quinidine. M. Würtz fait observer avec raison que la cinchonine bibromée devrait donner la dioxycinchonine, isomérique sans doute avec l'oxyquinine de M. Schützenberger :

$$C^{20} H^{22} Br^2 Az^2 O + 2 \left.\begin{matrix} K \\ H \end{matrix}\right\} O = C^{20} H^{24} Az^2 O^3 + 2 K Br.$$

Le chlore donne aussi de la cinchonine bichlorée. La cinchonine bichlorée, combinée avec l'acide bromhydrique, et la cinchonine bibromée avec l'acide chlorhydrique, donnent 2 composés isomériques et isomorphes $C^{20} H^{24} Br^2 Cl^2 Az^2 O$, mais non identiques; car traités par l'ammoniaque, ils régénèrent chacun leurs générateurs. C'est ce qu'on nomme des corps *isoméromorphes*.

L'iode donne comme avec la quinine l'iodocinchonine ; la potasse la transforme en quinoléine plus facilement que la quinine ; elle donne en même temps plusieurs autres bases qui sont isomériques, avec des produits de la distillation de la houille.

Série de la cinchonine.—Quinoléine $= C^9 H^7 Az$; Lépidine $= C^{10} H^9 Az$;
Dispoline $C^{11} H^{11} Az$.

Série de la houille. — Leucoline $= C^9 H^7 Az$; Iridoline $= C^{10} H^9 Az$;
Cryptidine $C^{11} H^{11} Az$.

C'est avec ce mélange d'alcalis qu'on obtient par l'action de l'iodure d'amyle la cyanine, bleu de quinoléine ou mieux iodure d'amylépidylammonium $C^{30} H^{39} Az^2 I = Az^2 \left\{\begin{matrix} (C^{10} H^8 = C^{10} H^8)^{IV}. \\ 2 C^5 H^{11}. \\ I H. \end{matrix}\right.$

Ce corps forme des cristaux verts prismatiques, qui donnent une solution d'un bleu magnifique, mais si altérable que jusqu'à présent son emploi industriel a été impossible. Un rayon de soleil la fait disparaître.

D'après M. H. Kœchlin, le bichlorure de carbone, chauffé dans une cornue avec la cinchonine, donne un produit rouge. Il en est de même de l'iodure d'amyle. Cette dernière matière rouge est soluble dans l'alcool, l'éther; elle teint la soie et la laine, ainsi que le coton mordancé au tannin, au fer ou à l'alumine. Le chlorure de benzoïle et l'iodure de méthyle ou d'éthyle agissent sur la cinchonine comme sur la quinine, et donnent un seul produit de substitution comme la quinine. Ces corps sont cristallisables et possèdent des propriétés alcalines.

La cinchonine, comme la quinine, est donc une base tertiaire; sa formule est $C^{20} H^{24} Az^2 O$.

CHAPITRE V.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES DE LA QUINIDINE.

La quinidine est isomérique avec la quinine; on la nomme également quinoïdine cristallisée, ou quinine β. Il ne faut pas confondre la quinidine ou quinoïdine cristallisée avec la quinoïdine du commerce.

On la prépare comme les précédentes, elle se dépose de sa solution éthérée faite à chaud sous forme de prismes rhomboïdaux obliques efflorescents. Sa formule est $C^{20} H^{24} Az^2 O^2 2 H^2 O$. Elle fond à 160°. Elle est soluble dans 1500 parties d'eau froide, 750 d'eau bouillante, 45 d'alcool anhydre froid, 3,7 d'alcool ordinaire chaud, et 90 d'éther à la température ordinaire.

Elle est soluble aussi dans la benzine.

Sa solution alcoolique dévie à droite le plan de polarisation de la lumière $(\alpha) = + 250°, 75$. Elle présente comme la quinine la propriété de se colorer en vert par l'ammoniaque et le chlore. Chauffée avec l'iodure d'éthyle, elle donne l'iodhydrate d'éthylquinidine $C^{20} H^{24} (C^2 H^5) A^2 O^2 I$, qui, traité par l'oxyde d'argent humide, donne une

base d'une saveur très-amère et très-avide d'acide carbonique. Elle ne peut fixer qu'un équivalent d'éthyle. La quinidine est donc aussi un alcali tertiaire qui ne contient pas d'hydrogène libre.

CHAPITRE VI.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE LA CINCHONIDINE.

La cinchonidine ou quinidine des Allemands est isomérique avec la cinchonine. Elle cristallise de sa solution alcoolique en grands prismes rhomboïdaux inaltérables à l'air. La poudre de cinchonidine s'électrise par le frottement. Elle n'est pas très-amère et elle est anhydre; sa solution alcoolique dévie la lumière polarisée à gauche $(\alpha) = -144°, 61$.

Elle fond à 206°, 5 et se concrète par refroidissement à 190°.

Elle est soluble dans 1680 parties d'eau à 20°, dans 19,6 d'alcool à 0,80, et dans 76 d'éther à 10°. Distillée avec la potasse elle donne, comme tous ses congénères, de la quinoléine.

Elle ne donne aucune réaction avec le chlore et l'ammoniaque.

CHAPITRE VII.

PROPRIÉTÉS DE LA QUINICINE ET DE LA CINCHONICINE.

Les quatre bases précédentes se modifient et donnent naissance encore à deux isomères, quand on chauffe leurs sulfates avec un peu d'eau et d'acide sulfurique pendant trois ou quatre heures à 120° ; il se forme une petite quantité de matière colorante, et on obtient avec la quinine et la quinidine, la quinicine; et avec la cinchonine et la cinchonidine, la cinchonicine.

La quinicine est peu soluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool, très-amère. C'est une résine amorphe qui dévie à droite le plan de polarisation de la lumière. Elle se combine avec l'acide carbonique et décompose les sels ammoniacaux.

La cinchonicine a absolument les mêmes propriétés que la quinicine, ~~seulement elle est lévogyre~~.

CHAPITRE VIII.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ARICINE OU CINCHOVATINE.

Elle se prépare par le même procédé que tous les alcaloïdes. On traite les écorces qui en contiennent par de l'eau acidulée, puis la liqueur est précipitée par la chaux éteinte. On épuise le précipité calcaire par l'alcool bouillant à 36°. On obtient une liqueur très-foncée, on distille l'alcool. On reprend par l'acide chlorhydrique dilué. On décolore la liqueur par le sel marin et on précipite par l'ammoniaque. On fait cristalliser dans l'alcool.

On a des cristaux prismatiques allongés d'une saveur amère se développant lentement. Elle est peu soluble dans l'eau et l'éther, plus dans l'alcool. Sa solution a une réaction alcaline.

Elle est anhydre, fond à 188° en un liquide brunâtre.

L'acide azotique concentré la dissout avec une teinte verte très-intense caractéristique.

On n'est pas encore bien fixé sur la formule de cet alcaloïde.

Gerhardt a admis la formule $C^{23} H^{26} Az^2 O^4$, qui en fait un isomère de la brucine. Elle en diffère du reste par l'absence d'eau de cristallisation et surtout par l'action de l'acide azotique.

M. Manzini donne la formule $C^{23} H^{27} Az^2 O^4$.

Pelletier admit la formule $C^{20} H^{24} Az^2 O^3$, qui en ferait un oxyde de cinchonine et de quinine. Les trois bases formeraient une série régulière :

Cinchonine et isomères.	$C^{20} H^{24} Az^2 O$.
Quinine et isomères. . .	$C^{20} H^{24} Az^2 O^2$.
Cinchovatine.	$C^{20} H^{24} Az^2 O^3$.

Elle serait alors isomérique avec l'oxyquinine de M. Schützenberger.

Elle forme avec les acides des sels très-solubles cristallisables, qu'on obtient en dissolvant l'aricine dans les acides étendus.

Les alcalis précipitent la base qui est légèrement soluble dans un excès d'ammoniaque.

Les sels de cinchovatine sont peu connus du reste ; ce sont :

Le chlorhydrate ;

Le chloroplatinate ; c'est un sel peu soluble dans l'eau, un peu plus dans l'alcool, couleur jaune citron ;

L'iodhydrate ;

Le sulfate neutre qui est incristallisable, gélatineux, devenant corné à l'air sec ;

Le bisulfate, au contraire, cristallisant en aiguilles aplaties.

CHAPITRE IX.

DERIVÉS CHLORÉS, BROMÉS ET IODÉS DES ALCALOIDES.

DÉRIVÉS IODÉS DE LA QUININE.

J'ai indiqué précédemment l'action du chlore, du brôme et de l'iode sur la quinine.

L'iode présente une réaction particulière. Il se combine par addition à la quinine et donne un produit nouveau, l'iodoquinine.

C'est une matière brune amorphe qu'on obtient en triturant la quinine avec de l'iode. Elle a pour formule $2\,(C^{20}\,H^{24}\,Az^{2}\,O^{2})\,I^{2}$. On la purifie en la dissolvant plusieurs fois dans l'alcool.

Il existe un sulfate contenant aussi de l'iode ; on le prépare en versant de la teinture d'iode dans une solution chaude de bisulfate de quinine dans l'acide acétique concentré ou dans un mélange d'alcool et d'acide sulfurique. Le mélange abandonné à lui-même dans un lieu tranquille laisse déposer des plaques cristallines, qui sont d'une cou-

leur verte rappelant la couleur des ailes de cantharides. Par transmission ils sont incolores. Si on superpose deux de ces cristaux en croix, le système ne laisse passer aucune lumière, comme cela arrive pour deux tourmalines dont les axes sont croisés. Si la lumière est polarisée, les deux plaques se colorent de nuances complémentaires; l'une devient verte et l'autre rose, la surface où elles se touchent est d'un brun chocolat. La composition de cette curieuse substance est représentée par la formule $C^{20} H^{24} Az^2 O^2 I^2 . S H^2 O^4 + 5 H^2 O$. Un chimiste reconnaissant a proposé de lui donner le nom d'herapathite, du nom de celui qui l'a découvert.

M. Herapath attribue à ce composé la formule très-complexe et inadmissible (en équivalents $\left.\begin{matrix} C^{38} H^{22} Az^2 O^4 \\ C^{19} H^{11} I^2 \quad C \end{matrix}\right\} 2\ S\ O^3\ H\ O + 5\ HO$ ou bien $(C^{57} H^{33} Az^2 O^5 I^2)\ 2\ (S\ O^3\ H\ O)\ 5\ H\ O$.

L'auteur admet que dans l'action de l'iode un équivalent de quinine se scinde en deux parties, l'une fixe de l'iode et se soude à un autre équivalent de quinine pour se combiner à l'acide sulfurique, l'autre partie reste dans la liqueur à l'état de combinaison inconnue. On voit que l'auteur admet pour la quinine la formule de Laurent. Quoiqu'il en soit, ce sujet est loin d'être épuisé, et la formule que j'ai donnée plus haut n'est pas plus satisfaisante, au point de vue atomique, que celle-ci.

DÉRIVÉS IODÉS DE LA CINCHONINE.

La cinchonine, broyée avec moitié de son poids d'iode, donne un produit analogue. On le dissout dans l'alcool bouillant. Par le refroidissement elle se dépose en plaques de couleur safranée; il se dépose ensuite des cristaux mamelonés d'iodhydrate de cinchonine. On lave à l'eau bouillante qui dissout l'iodhydrate.

On la représente par la formule $2\ C^{20}\ H^{24}\ Az^2\ O.\ I^2$. Sa saveur est légèrement amère. Elle se ramollit à 25° et fond à 80°. Elle est insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool et l'éther.

Elle se décompose par l'action du nitrate d'argent, ou par l'action

successive des acides et des alcalis. Le sulfate d'iodocinchonine se prépare comme celui de quinine ; il cristallise en aiguilles rouge-pourpre par transmission, et bleu-violet par réflexion. On le représente par la formule $C^{20} H^{24} Az^{2} O I^{2} . S H^{2} O^{4} . 7 H^{2} O$.

M. Herapath adopte la formule compliquée et inadmissible, en équivalents $\left.\begin{matrix} C^{35} H^{33} Az^{2} O^{5} \\ I^{3} \end{matrix}\right\} S O^{3} + 7 H O$.

La quinidine et la cinchonidine donnent des composés analogues, que M. Herapath formule de la façon suivante :

Pour la quinidine.— $\left.\begin{matrix} C^{35} H^{19} Az^{2} O^{4} \\ I^{2} \end{matrix}\right\} S O^{3} H O + 5 H O$ en équivalents.

Il indique un autre sel qui contient I^{3} et $2 S O^{3} H O$.

Pour la cinchonidine il donne trois sels :

$$\alpha = \left.\begin{matrix} C^{57} H^{33} Az^{2} O^{5} \\ I^{3} \end{matrix}\right\} 2 S O^{3} H O + 5 H O.$$

$$\beta = \left.\begin{matrix} C^{57} H^{32} Az^{2} O^{5} \\ I^{3} \end{matrix}\right\} 2 S O^{3} H O + 9 H O.$$

$$\gamma = \left.\begin{matrix} C^{57} H^{33} Az^{2} O^{5} \\ I^{3} \end{matrix}\right\} 2 S O^{3} H O + 3 H O.$$

Toutes ces formules, paraît-il, sont déduites de l'analyse. Ce qui ne prouve rien si ce n'est que l'analyse chimique est une bien belle chose : le tout est de savoir s'en servir.

DÉRIVÉS CHLORÉS ET BROMÉS DE LA CINCHONINE.

Ils ont été étudiés par Laurent.

Une solution chaude et concentrée de bichlorhydrate de cinchonine, traitée par le chlore, donne du bichlorhydrate de bichlorocinchonine $2 Cl H . C^{20} H^{22} Br^{2} Az^{2} O$. Ce sel se dépose par le refroidissement sous forme d'une poudre cristalline ; il est isomorphe avec le bichlorhydrate générateur, peu soluble ; sa dissolution est dextrogyre. Il se combine avec le chlorure de platine et donne un précipité jaune pâle

$C^{20} H^{22} Cl^2 Az^2 O$ 2 (H Cl) Pt Cl^4. Si on précipite par l'ammoniaque une dissolution bouillante de bichlorhydrate de bichlorocinchonine, on obtient la bichlorocinchonine. Elle forme un dépôt léger et floconneux, qu'on lave et qui cristallise de sa dissolution alcoolique en aiguilles microscopiques.

Bromocinchonine. — $C^{20} H^{23}$ Br Az^2O. Le bichlorhydrate de cinchonine humide, traité par le brôme, donne un produit qui, lavé à l'alcool, est formé de bichlorhydrate de bibromocinchonine. On reprend par l'alcool bouillant et on précipite par l'ammoniaque. On concentre la solution alcoolique, et par le refroidissement la bromocinchonine se dépose en lamelles cristallines. Elle se combine avec l'acide chlorhydrique et donne un bichlorhydrate et un chloroplatinate.

Bibromocinchonine. — $C^{20} H^{22} Br^2 Az^2O$ Elle se prépare en ajoutant un excès de brôme à du bichlorhydrate de cinchonine humide. Quand la réaction s'arrête, on chauffe légèrement pour achever la réaction et chasser l'excès de brome. On dissout dans l'eau bouillante, on filtre et on ajoute de l'alcool ; on porte de nouveau à l'ébullition et on précipite par l'ammoniaque. La bibromocinchonine se dépose en aiguilles nacrées.

Elle est incolore, insoluble dans l'eau et peu dans l'alcool bouillant. Elle se dissout dans l'acide chlorhydrique et donne un bichlorhydrate isomère avec le bibromhydrate de bichlorocinchonine 2 H Cl. $C^{20} H^{22} Br^2 Az^2 O$. = 2 H Br. $C^{20} H^{22} Cl^2 Az^2 O$; mais ils ne sont pas identiques, car les alcalis régénèrent la bibromocinchonine et la bichlorocinchonine. Le nitrate d'argent donne dans un cas un précipité de chlorure d'argent, dans l'autre un précipité de bromure. Ces corps sont désignés sous le nom de corps isoméromorphes. Le bichlorhydrate est dextrogyre.

Laurent décritencore une sesquibromocinchonine qu'il formule $C^{20}\left\{\begin{array}{l} H^{\frac{45}{2}} \\ Br^{\frac{3}{2}} \end{array}\right. Az^2O$, mais qui n'est probablement qu'un mélange ou une combinaison de monobromocinchonine et de bibromocinchonine $C^{20} H^{22} Br^2 Az^2 O + C^{20} H^{23} Br Az^2O$.

CHAPITRE X.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES SELS DE QUININE.

La première question à examiner est celle de la formule qu'il convient d'attribuer à la quinine.

Laurent représentait la quinine par les nombres $C^{10}H^{22}Az^{2}O^{2}$, qui ne présentent aucune concordance avec les analyses.

La formule $C^{20}H^{24}Az^{2}O^{2}$ est la plus généralement admise. Quelques chimistes cependant conservent la formule $C^{10}H^{12}AzO$ qui en est la moitié. Cette formule est tout à fait inadmissible. Parmi les raisons qu'on peut faire valoir contre elle, on peut citer les suivantes.

Avee les acides monobasiques la quinine ne donne qu'un sel stable, et ce sel contient $C^{20}H^{24}Az^{2}O^{2}$. Avec les sels bibasiques elle en donne deux : l'un contient également $C^{20}H^{24}Az^{2}O^{2}$; l'autre en contient le double.

Lorsqu'on la traite par les éthers iodhydriques ou les chlorures d'acides, elle se modifie en fixant un seul radical alcoolique pour la formule $C^{20}H^{24}Az^{2}O^{2}$. Il serait impossible de formuler ces corps avec la formule simple. On connaît un dérivé monobromé qui contient un équivalent de brôme à la place d'un d'hydrogène dans cette formule.

Si nous recherehons l'atomicité de la quinine, nous voyons qu'elle doit être rapportée à deux molécules d'ammoniaque dont H^{6} sont remplacés par $(C^{20}H^{24}O^{2})$; elle est done biatomique, et comme telle elle devrait saturer deux équivalents d'un acide monoatomique. Mais les reeherches classiques de M. Hoffmann nous ont montré que les polyamines perdent, à mesure que leur molécule se complique, une certaine quantité de leur puissance de eombinaison ; c'est là, du reste, une loi qui paraît générale en chimie. Ne voyons-nous pas un grand nombre d'acides polyatomiques qui ont une basicité inférieure à leur atomicité, comme l'ont montré les recherches de M. Würtz pour l'acide lactique? Ne voyons-nous pas les urées et un grand nombre d'amides basiques avoir une puissance de saturation inférieure à la quantité d'azote

qu'elles contiennent? Les carbures condensés ne nous montrent-ils pas enfin que les corps simples eux-mêmes sont soumis à cette loi dont nous ignorons la cause, mais dont l'expérience nous montre les effets?

« Tous ces faits s'expliquent si l'on remarque que l'édifice moléculaire devient de moins en moins stable à mesure que les parties vides s'y multiplient. Il doit s'y produire des contractions, des rapprochements atomiques, comparables aux affaissements et aux éboulements d'un édifice visible, et capables de faire disparaître une partie des espaces vides. Ces rapprochements diminuent la capacité de saturation en même temps qu'ils augmentent la stabilité relative du système. » (Berthelot, leçons de la Société Chimique de Paris, 1863, *Isomérie*, p. 123.)

Enfin M. Hoffmann a montré aussi que les polyamines artificielles peuvent donner des sels à un, deux ou *n* équivalents d'acides (*n* désignant l'atomicité de la base).

Quoi qu'il en soit, la quinine et ses congénères, quoique diatomiques, se présentent comme des bases monacides et diacides, absolument comme la rosaniline d'Hoffmann est monacide, diacide et triacide.

Les sels de quinine dits acides rougissent le papier de tournesol. Les sels dits neutres ramènent au bleu le papier de tournesol rougi.

Ils sont peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther et les acides. La solution de sulfate de quinine dans l'acide sulfurique étendu est incolore par transmission et bleuâtre par réflexion.

Leur saveur est très-amère; les alcalis donnent un précipité blanc caillebotté; les carbonates alcalins se comportent de même; le bicarbonate de soude ne précipite pas les sels de quinine; les acides oxalique, citrique, tartrique, tannique, gallique et iodique (en excès) forment des précipités de sels peu solubles, quand on verse une solution de ces acides dans une solution aqueuse d'un sel de quinine pas trop étendue.

Si on fait passer du chlore dans de l'eau tenant en suspension de la quinine, celle-ci se dissout et la liqueur devient rosée, puis rouge violacée; enfin elle dépose une matière gluante rouge. L'action du chlore puis de l'ammoniaque sont caractéristiques de la quinine :

Une solution d'un sel de quinine traitée par de l'eau chlorée et quelques gouttes d'ammoniaque prend une belle couleur verte qu'un excès d'eau chlorée fait passer au rouge foncé. La coloration verte peut se produire aussi avec de l'hypochlorite de soude, pourvu qu'on ait la précaution de saturer la soude par un peu d'acide chlorhydrique. Quelquefois il se forme un précipité vert qu'on a nommé dalléochine; M. H. Kœchlin a essayé ses propriétés tinctoriales : il la prépare en mélangeant 10 grammes de sulfate de quinine, 1,000 grammes d'eau, 0 lit. 128 de chlorure de chaux liquide, 0 lit. 032 d'acide chlorhydrique, et de suite après 0 lit. 192 d'ammoniaque ; on chauffe légèrement (20° Réaumur) ; on laisse refroidir, on filtre ; on obtient ainsi une résine verte, fusible, insoluble dans l'eau, l'éther, la benzine, le sulfure de carbone, soluble dans l'alcool, l'esprit de bois et la glycérine.

L'acide acétique la colore en bleu, les acides azotique, sulfurique et chlorhydrique en brun sans la décomposer. Elle teint en vert la soie et la laine ainsi que le coton albuminé. On lui attribue la formule $C^{15} H^{20} Az^2 O^{10}$? Si on verse dans du sulfate de quinine de l'eau chlorée récente et qu'on y projette du ferrocyanure de potassium pulvérisé, la liqueur devient rose, puis rouge ; l'eau de chaux, de baryte, le phosphate de soude et le borax peuvent remplacer le ferrocyanure de potassium. L'iodure et le bromure de mercure dissous dans l'iodure de potassium donnent avec les chlorhydrates de tous les alcaloïdes des précipités blancs, insolubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau chaude et l'alcool bouillant. Ils peuvent cristalliser. Leur formule générale est (A étant un alcaloïde) ($Hg^2 I^3 A$) ($Hg^2 Br^5 A$) en équivalents ?

L'acide phosphomolybdique précipite aussi tous les alcaloïdes. L'acide fluorhydrique dissous dans l'alcool à 0,95 précipite la quinine.

En versant du perchlorure d'antimoine dans l'acide phosphorique, on a une liqueur qui donne avec la quinine un précipité jaune floconneux encore sensible dans une liqueur contenant $\frac{1}{5000}$ de quinine ; avec la cinchonine ce sont des flocons bleuâtres. L'iodure double de bismuth et de potassium donne aussi des précipités avec les alcaloïdes, il en est de même de l'antimonioiodure.

L'iodure ioduré de potassium donne aussi un précipité avec les sels des alcaloïdes. Ce précipité est jaune avec la quinine et la cinchonine.

Le chlorure de platine et le chlorure d'or forment avec les sels de quinine aiguisés d'acide chlorhydrique des précipités jaunes analogues au chloroplatinate de potasse ou d'ammoniaque. Telles sont les principales réactions des sels de quinine. A ces réactions, j'en ajouterai une autre qui est générale pour tous les alcaloïdes des quinquinas, et à laquelle je consacrerai un chapitre spécial.

Il n'entre point dans mon but de décrire la préparation et les propriétés des sels de quinine. Je renvoie pour cela aux *Traités de chimie organique*. Je me bornerai ici à citer le nom et les formules de quelques sels, ainsi que certaines propriétés utilisées dans l'extraction de la quinine. Il y a deux sortes de sels de quinine : les sels neutres, qui sont formés d'une molécule de quinine et de deux d'acide monobasique ou d'une d'acide bibasique.

Le sulfate neutre de quinine sera donc $\left\{ \begin{array}{l} \left.\begin{array}{r} S\,O^2 \\ H^2 \end{array}\right\} O^2 \\ C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2 \end{array} \right.$

C'est le sel connu sous le nom de sulfate acide ou bisulfate.

Le chlorhydrate neutre sera $2\,Cl\,H.\ C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2$.

Le chloroplatinate a la même constitution.

Les sels basiques contiennent, au contraire, un excès de base.

Le sulfate de quinine dit neutre est un sel basique $\left. \begin{array}{l} \left.\begin{array}{r} S\,O^2 \\ H^2 \end{array}\right\} O^2 \\ 2\,(C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2) \end{array} \right\}$

Le chlorhydrate basique sera $C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2.\ H\,Cl$.

Ces derniers sont les plus stables.

Chlorhydrate de quinine (neutre), $C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2.\ 2\,H\,Cl$, très-instable.

Chlorhydrate — (basique), $C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2.\ H\,Cl + 2\,H^2\,O$.

Chloroplatinate — — $C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2\ 2\,(H\,Cl)\,Pt\,Cl^4 + H^2\,O$.

Le chlorate et le perchlorate sont détonants.

L'iodate neutre de quinine est moins soluble que l'iodate basique, contrairement à ce qui arrive pour les autres sels de quinine.

Sulfate neutre, $C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2.\ S\,H^2\,O^4 + 7\,H^2\,O$.

— basique, $2\,(C^{20}\,H^{24}\,Az^2\,O^2)\ S\,H^2\,O^4 + 7\,H^2\,O$.

Le sulfate de quinine est peu soluble dans l'eau (265 parties d'eau à 15°, et 24 parties d'eau bouillante) ; il l'est plus dans l'alcool (60 parties d'alcool à 0,85) ; il est plus soluble dans l'alcool bouillant et très-peu dans l'éther. Il peut dans l'air sec perdre une partie de son eau de cristallisation, il n'en conserve alors que deux molécules. Dans un air très-humide, il peut renfermer, sans changer d'aspect, jusqu'à 37 0/0 d'eau de cristallisation au lieu de 14,45 qu'il contient habituellement.

La solution aqueuse ramène au bleu le papier de tournesol rougi par un acide ; sa solubilité dans l'eau est augmentée par les acides et par certains sels. Le chlorhydrate d'ammoniaque, l'azotate de potasse, le chlorure de sodium augmentent de moitié cette solubilité. Le sulfate de soude et le sulfate de magnésie la diminuent. Les phosphates décomposent le sulfate de quinine. Ces faits pourraient être utilisés dans la pratique. Chauffé à 75°, il devient lumineux; le frottement augmente cette propriété, le sulfate de quinine se charge alors d'électricité positive ; il fond à une température un peu plus élevée et se colore en rouge : la coloration persiste après le refroidissement. Enfin il se charbonne. Cette coloration est évidemment due à un commencement de décomposition. On peut du reste rapprocher ce fait des suivants qui ont été indiqués par M. Horace Kœchlin. Lorsqu'on chauffe le sulfate de cinchonine, qui jouit de cette même propriété, avec le bichlorure de mercure, l'acide phosphorique, le biiodure de mercure et sans doute d'autres corps, il se colore aussi en rouge.

En abandonnant pendant longtemps du sulfate de quinine et du sulfate de peroxyde de fer, on a obtenu des octaèdres incolores, renfermant de la quinine et du peroxyde de fer; c'était peut-être un alun de quinine et de fer.

Le *phosphate de quinine*, $2(C^{20}\ H^{24}\ Az^{2}\ O^{2})\ P\ H^{3}O^{4} + 8\ H^{2}\ O$, est soluble dans 784 parties d'eau à 10°.

L'*arséniate* a la même composition.

Le *carbonate de quinine,* $C^{20}\ H^{24}\ Az^{2}\ O^{2}.\ C\ H^{2}\ O^{3}$, ne s'obtient pas par duble décomposition, mais en faisant passer un courant d'acide

carbonique dans la quinine récemment précipitée par l'ammoniaque. La quinine se dissout dans l'excès d'acide carbonique, et la liqueur abandonne peu à peu des aiguilles de carbonate de quinine. Cette liqueur a une réaction alcaline.

L'*hypophosphite* de quinine, conseillé dans la scrofule et la phthisie, se prépare en chauffant à 94° un mélange de : eau 9 litres, sulfate de quinine 1550 gr., et acide hypophosphoreux 60 gr. On précipite ensuite par l'hypophosphite de baryte, en ayant soin de n'en pas mettre un excès, et on fait cristalliser. L'eau en dissout 1/60 à 15°; sa formule est $C^{20} H^{24} Az^2 O^2 . P H^3 O^2$. Ce procédé me paraît bien compliqué et bien inutile; le plus simple me semble être de précipiter le sulfate de quinine neutre par l'hypophosphite de barium.

L'acide oxalique et l'acide tartrique donnent chacun deux sels correspondants aux deux sulfates.

Le succinate de quinine a pour formule,

$$2 (C^{20} H^{24} Az^2 O^2) C^4 H^6 O^4 + 8 H^2 O.$$

Les citrates $= 2 (C^{20} H^{24} Az^2 O^2 \; C^6 H^8 O^7 + 7 H^2 O.$

$C^{20} H^{24} Az^2 O^2 . \; C^6 H^8 O^7.$

Benzoate $= \; C^{20} H^{24} Az^2 O^2 . \; C^7 H^6 O^2.$

Eugénate $= \; C^{20} H^{24} Az^2 O^2 . \; C^{10} H^{12} O^2.$

L'ammoniaque et la potasse le dissolvent à l'ébullition sans le décomposer; il s'obtient en dissolvant la quinine et l'essence de girofles dans l'alcool bouillant.

Anétholate de quinine. M. Hess a décrit une combinaison d'anéthol ($C^{10} H^{12} O$) avec la quinine. Ce corps, que les exposants allemands désignent à tort sous le nom d'anisate de quinine, est une combinaison cristallisée en beaux prismes rhomboïdaux obliques $2 (C^{20} H^{24} Az^2 O^2) C^{10} H^{12} O . 2 H^2 O$.

L'anéthol est la partie concrète de l'essence d'anis; le camphre de menthe, le cuminol, l'essence de rose et de cajeput, ne se combinent pas avec la quinine. Le peu de stabilité de ce composé et sa composition me semblent devoir le faire comparer à l'aldéhydate d'ammoniaque.

Je citerai encore quelques sels organiques employés en pharmacie, tels que le tannate, le valérianate, le lactate et l'acétate.

CHAPITRE XI.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES SELS DE CINCHONINE.

Les sels de cinchonine sont amers, plus solubles dans l'eau que les sels de quinine solubles aussi dans l'alcool.

La formule de la cinchonine était pour Laurent $C^{19} H^{22} Az^2 O$ qui correspond assez bien aux analyses. On admet généralement la formule $C^{20} H^{24} Az^2 O$, ou la moitié ($C^{20} H^{12} Az O$ en équivalent).

Cette dernière formule ne peut pas être admise pour les raisons citées pour la quinine, et en outre parce qu'elle n'est pas susceptible d'être écrite en formules atomiques.

La formule de Laurent concorde assez bien avec les analyses, mais l'analogie entre la quinine et la cinchonine ne permet pas d'admettre cette manière de voir. M. Hlasiwetz a émis l'idée qu'il y a plusieurs cinchonines, dont l'une aurait la formule de Laurent. Il est évident que c'est là une hypothèse tout à fait gratuite et inutile.

La cinchonine est aussi diatomique; comme la quinine elle est susceptible de se combiner soit avec un, soit avec deux équivalents d'acide monoatomique.

Les sels donnent un précipité blanc par l'action des alcalis et des carbonates alcalins.

Le chlore et l'ammoniaque ne donnent pas de coloration verte avec la cinchonine.

L'iodure de mercure et le bromure, dissous dans l'iodure de potassium, précipitent aussi la cinchonine. Il en est de même de l'acide phosphomolybdique, phosphoantimonique, de l'iodure double de bismuth et de potassium, de l'iodure ioduré de potassium, du chlorure de platine et du chlorure d'or. L'acide hydrofluosilicique ne donne pas de précipité avec les sels de cinchonine. Le bicarbonate de soude

donne un précipité insoluble dans un excès de réactif. Le ferrocyanure de potassium donne avec la cinchonine un précipité jaune caillebotté, insoluble dans un excès En chauffant, il se dissout et se dépose par le refroidissement en cristaux semblables au nitrate d'urée.

S'il y a de la quinine, le précipité est soluble à chaud, il ne se dépose pas par le refroidissement; il est soluble aussi dans un excès de réactif.

Fluorhydrate de cinchonine (neutre) $C^{20} H^{24} Az^2 O . 2 H Fl$ soluble.

Chlorhydrate (neutre) . . . $C^{20} H^{24} Az^2 O . 2 H Cl$, traité par un courant de chlore, il donne du bichlorhydrate de bichlorocinchonine.

Chlorhydrate (basique) . . . $C^{20} H^{24} Az^2 O . H Cl$.

Chloroplatinate . . . . . . $C^{20} H^{24} Az^2 O\ 2 (H Cl) Pt Cl^4$.

Chloromercurate . . . . . . $C^{20} H^{24} Az^2 O\ 2 (H Cl) Hg Cl^2$.

Perchlorate . . . . $C^{20} H^{24} Az^2 O\ 2 Cl H O^4, H^2 O$.

On le prépare par double décomposition. Il forme des prismes rhomboïdaux qui présentent, même en solution étendue, un dichroïsme très-prononcé; ils sont bleus et jaunes. Le chlorate, le perchlorate, l'iodate, sont explosifs quand on les chauffe.

Sulfate (neutre) . . . . . $C^{20} H^{24} Az^2 O, S H^2 O^4 + 3 H^2 O$.

Id. (basique) . . . . . . $2 C^{20} H^{24} Az^2 O, S H^2 O^4 + 2 H^2 O$.

Il est plus soluble que celui de quinine, ce qui fournit le moyen de les séparer par cristallisation.

Il fond à 100°, et perd à 120° son eau de cristallisation.

Il devient phosphorescent quand on le chauffe, puis il fond et se colore en rouge comme le sulfate de quinine et probablement par la même raison. Additionné d'acide sulfurique étendu, il ne se colore plus, et il peut alors rester fondu à une très-basse température; soluble dans 54 parties d'eau, 6,5 d'alcool à 0,85, 11,5 d'alcool absolu, insoluble dans l'éther

Les oxalates et les tartrates sont analogues aux sels correspondants de quinine.

C'est en chauffant les tartrates droits ou gauches de cinchonine à 170° pendant cinq heures, et en précipitant ensuite la solution aqueuse bouillante par un acide, que M. Pasteur a transformé les acides tartriques droits et gauches en acides paratartriques.

CHAPITRE XII.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES SELS DE QUINIDINE ET DE CINCHONIDINE.

SELS DE QUINIDINE.

Ils sont tout à fait analogues à ceux de la quinine, l'oxalate, l'acétate et le tartrate sont plus solubles ; le chlorhydrate et le nitrate le sont moins.

Le bicarbonate de soude donne un précipité blanc floconneux. En voici quelques-uns :

Chlorhydrate (*basique*), $C^{20} H^{24} Az^2 O^2 . H Cl + H^2 O$.

Chlorhydrate (*neutre*), $C^{20} H^{24} Az^2 O^2 . 2 H Cl$, est plus stable que celui de quinine, car on peut le faire cristalliser dans l'eau. On l'obtient par l'action du gaz chlorhydrique sur l'alcali sec. Le *sulfate basique*, $2 C^{20} H^{24} Az^2 O^2, S H^2 O^4, 6 H^2 O$, se dissout à 10° dans 350 parties d'eau, et dans 32 d'alcool absolu. Anhydre à 130°.

L'oxalate ne peut pas s'obtenir par précipitation directe.

Le tartrate cristallise en beaux cristaux nacrés. Si on fait bouillir une solution saturée à froid d'émétique avec un excès de quinidine, celle-ci se dissout et il se précipite de l'oxyde d'antimoine. On filtre, et en faisant cristalliser, on obtient un émétique de quinidine, cristallisé en longues aiguilles soyeuses, solubles dans l'eau chaude et l'alcool bouillant. Il se forme en vertu de l'équation suivante :

$$2 \underset{\text{(émétique).}}{\left.\begin{matrix} K \\ Sb\,O \end{matrix}\right\}} C^4 H^4 O^6 + C^{20} H^{24} Az^2 O^2 + H^2 O =$$

$$= \underset{\text{(émétique de quinidine).}}{\left.\begin{matrix} C^{20} H^{24} Az^2 O^2, H \\ Sb\,O \end{matrix}\right\}} C^4 H^4 O^6 + \left.\begin{matrix} K \\ K \end{matrix}\right\} C^4 H^4 O^6 + \left.\begin{matrix} Sb\,O \\ H \end{matrix}\right\} O.$$

La quinine, la cinchonine, la cinchonidine ne donnent pas d'émétique.

M. Stenhouse, qui a obtenu cette combinaison, a étudié également

les sels doubles formés par la quinidine avec le chlorure de zinc, le chlorure de mercure et l'azotate d'argent.

SELS DE CINCHONIDINE.

Ils sont plus solubles dans l'eau que les sels de quinine, très-solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther. La potasse, la soude, l'ammoniaque, le carbonate, les bicarbonates, le phosphate de soude, les précipitent en blanc ; le précipité devient cristallin et est insoluble dans un excès.

Les bichlorures de mercure et de platine, le nitrate d'argent, le chlorure d'or donnent des sels insolubles. Les sels sont isomériques avec les sels de cinchonine.

CHAPITRE XIII.

PRÉPARATION DES ALCALOIDES DES QUINQUINAS ET DE LEURS SULFATES.

Les procédés au moyen desquels les industriels extraient ces alcaloïdes sont tellement parfaits (et la valeur commerciale de ces produits explique cette perfection) qu'ils permettent d'extraire tout l'alcaloïde contenu dans les écorces.

Le procédé de *Ossian Henry* consiste à réduire le quinquina jaune en poudre grossière, à le faire bouillir avec 10 parties d'eau additionnée de 12 0/0 d'acide sulfurique ou 25 0/0 d'acide chlorhydrique. On filtre la liqueur à travers une toile et on traite de nouveau l'écorce jusqu'à ce que l'eau des décoctions n'ait plus de saveur amère. On laisse refroidir la décoction et on la précipite par un lait de chaux en excès. Les alcaloïdes et la matière colorante se déposent ; le précipité est soumis à la presse ; les eaux qui s'en écoulent laissent former un nouveau dépôt qu'on ajoute au premier, le tout séché et pulvérisé est traité par l'alcool bouillant. Avec les quinquinas riches en quinine il

faut employer l'alcool à 0,75; avec les quinquinas pauvres il faut employer l'alcool à 0,90, parce que la cinchonine est moins soluble que la quinine dans l'alcool faible; si on n'emploie pas trop d'alcool, la cinchonine, quand elle est en grande quantité, cristallise par le refroidissement; on distille les deux tiers de l'alcool, ce qui donne lieu à un nouveau dépôt de cinchonine, la quinine reste dans les eaux mères, on les sature par l'acide sulfurique de manière à les rendre légèrement acidules; on enlève le reste de l'alcool, le sulfate de quinine, moins soluble, cristallise en masse, on le soumet à la presse et on le purifie par de nouvelles cristallisations ou par le charbon animal lavé; les eaux mères sont encore précipitées par le carbonate de soude, le précipité redissout dans un peu d'eau acidulée par l'acide sulfurique et on le fait cristalliser comme précédemment. Si les écorces sont pauvres en cinchonine on transforme directement l'extrait alcoolique retiré du dépôt calcaire en sulfates, qu'on traite comme ci-dessus.

La quinine est un peu soluble dans l'eau de chaux ainsi que dans le chlorure de calcium, de sorte qu'il serait préférable de remplacer la chaux par le carbonate de soude.

M. Thiboumeri emploie au lieu d'alcool les huiles fixes ou volatiles, l'essence de térébenthine, les huiles de schiste ou de pétrole : pour cela on traite le précipité calcaire dans un vase chauffé au bain-marie pendant une heure en agitant le mélange. On décante et on fait trois ou quatre nouveaux traitements; l'huile lourde est réunie dans un entonnoir et agitée avec de l'eau acidulée, on retire l'eau au moyen d'un robinet. Cette solution est plus pure que la solution alcoolique. On la décolore par le noir animal et on la fait cristalliser; l'huile sert indéfiniment.

M. Delondre mélange la poudre de quinquina avec de la chaux éteinte et il épuise le mélange dans une série d'appareils à déplacement. On distille l'alcool et on reprend le résidu par l'eau acidulée; on fait cristalliser deux fois. Au lieu de séparer le précipité quinicalcaire, M. Clarke propose de précipiter la quinine par un alcali soluble

comme le carbonate de soude et de faire bouillir la liqueur contenant un très-faible excès d'alcali, avec de l'acide stéarique, celui-ci fond et dissout les alcaloïdes qui ont été mis en liberté; les stéarates de quinine et de cinchonine étant insolubles se prennent en un gâteau par le refroidissement. Il reste un précipité noirâtre et une liqueur qui ne contiennent pas trace d'alcaloïdes. Ce gâteau est mis à bouillir plusieurs fois avec l'eau acidulée qui forme du sulfate de quinine et de cinchonine.

M. de Vry a indiqué un procédé qu'il a employé pour extraire les alcaloïdes des quinquinas cultivés à Java.

557 grammes de poudre de quinquina sont épuisés par déplacement par l'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique; le liquide brun est évaporé à feu nu et au bain-marie à siccité. On dissout dans l'eau, on filtre et on précipite par la soude caustique, on sèche le précipité et on le fait bouillir avec l'alcool, on distille, on reprend de nouveau par l'alcool, on précipite par l'acide iodhydrique. On a obtenu, après 24 heures, 3gr,78 d'iodhydrate de quinidine cristallisé. La liqueur filtrée et saturée par un excès de soude caustique a donné au bout de 24 heures 0gr,8 de cinchonine cristallisée, puis 0gr,29 de cristaux en choux-fleur que M. de Vry considère comme un nouvel alcaloïde (quinine cristallisée). L'eau mère saturée par l'acide sulfurique et décolorée par le charbon donne du sulfate de quinine.

La quinine cristallisée de M. de Vry est soluble dans l'alcool et l'éther, elle fond à 35° et devient à 45°, poisseuse comme de la térébenthine, sa solution alcoolique est lévogyre; elle forme de beaux cristaux avec l'alcool, l'acide sulfurique et l'iode. Le sulfate ressemble à celui de quinine. L'iodhydrate neutre est incristallisable. L'iodhydrate acide devient laiteux par la concentration et donne un sel neutre huileux.

PRÉPARATION DE LA QUINIDINE.

Outre le procédé de M. de Vry que je viens d'exposer, on peut encore employer, pour l'extraction de la quinidine, d'autres procédés plus

simples. Elle se trouve surtout dans les quinquinas qui ont été abandonnés à la lumière, et aussi dans un produit incristallisable et alcalin qui se trouve dans les eaux mères du sulfate de quinine et qui est nommé quinoïdine.

On traite la quinoïdine par l'éther, on évapore, on dissout le résidu abandonné par l'éther dans l'acide sulfurique étendu. On décolore par le charbon et on précipite par l'ammoniaque. Le précipité est dissous dans l'éther. On mélange la dissolution avec 1/10 d'alcool à 0,90. L'évaporation spontanée donne de la quinidine qu'on lave à l'alcool. Les eaux mères saturées par l'acide sulfurique donnent du sulfate de quinidine et puis du sulfate de quinine.

Quant à la quinoïdine du commerce c'est un mélange de résines, de matières colorantes et de quinidine.

PRÉPARATION DE LA CINCHONIDINE.

M. Hesse conseille de précipiter les eaux mères d'où on a extrait la quinine par le sel de seignette : il se forme du tartrate insoluble dans la solution aqueuse de sel de seignette. On redissout dans l'acide chlorhydrique. On traite par l'ammoniaque puis par l'éther, on répète les traitements plusieurs fois (l'éther en dissout très-peu), jusqu'à ce que le produit ne présente plus la coloration de la quinine avec le chlore et l'ammoniaque.

CHAPITRE XIV.

ESSAI DES QUINQUINAS ET DES SELS DES ALCALOIDES.

L'importance de la quinine, sa valeur commerciale jointe à la variabilité de la richesse de la précieuse écorce qui nous la fournit, a fait chercher par tous les chimistes des procédés propres à doser la quinine

contenue dans une écorce, et surtout à la séparer des autres alcaloïdes, ses congénères.

Aussi ne doit-on pas trouver étonnant le grand nombre de procédés qui ont été préconisés pour cette recherche.

Un procédé d'analyse doit réunir plusieurs qualités pour être adopté dans les usages commerciaux. Il doit être exact et à ce point de vue, lorsqu'on pourra disposer d'un temps suffisant, le meilleur procédé sera de prendre une certaine quantité d'écorces et d'en extraire la quinine et les autres alcaloïdes, au moyen des procédés en usage dans le commerce ou dans les laboratoires. Mais pour les besoins d'un essai préliminaire une approximation un peu grande suffit.

L'essai doit aussi pouvoir être fait rapidement, et, à ce point de vue, les procédés les meilleurs sont évidemment les procédés volumétriques.

Stenhouse a proposé, pour caractériser les quinquinas et reconnaître leur richesse, de profiter de la propriété que possède l'acide quinique de se transformer en quinone, facilement reconnaissable, sous l'influence de l'acide sulfurique et du peroxyde de manganèse.

Mais l'acide quinique est un corps très-répandu dans les végétaux, il a été trouvé en particulier dans l'airelle et dans le café. Il ne peut donc pas servir à caractériser cette écorce.

M. Grabe a proposé de distiller tout simplement les écorces de quinquina. Ce procédé est très-bon comme procédé qualitatif. Les vapeurs rouges qui se forment sont caractéristiques. Nous consacrerons à l'étude de cette réaction un des chapitres suivants.

Pour doser les alcaloïdes nous signalerons parmi les procédés par précipitation les suivants. Ils présentent tous, du reste, une grande ressemblance.

Procédé Fœlher. — Il consiste à traiter 30 grammes de quinquina pulvérisé par de l'eau bouillante aiguisée par de l'acide chlorhydrique (4 gr. par litre), filtrer et évaporer, reprendre par de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique : le rouge reste insoluble. On précipite par l'ammoniaque, on dessèche et on pèse le précipité. Au moyen de l'éther on peut apprécier la nature des alcaloïdes.

Procédé Büchner. — Il est plus court mais moins exact. On fait

bouillir 30 grammes de poudre de quinquina avec eau 350 et acide sulfurique 2 grammes. On filtre, on précipite par le carbonate de soude ou l'ammoniaque; on filtre, on lave le précipité, on l'exprime entre des papiers, on le sèche à l'étuve et on le pèse.

Procédé Rabourdin. — On épuise dans un appareil à déplacement 20 grammes de poudre de quinquina par de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique (eau 1000, acide chlorhyd. 20). On ajoute 5 ou 6 grammes de potasse et 15 grammes de chloroforme. On agite, on laisse reposer, on décante, on évapore. Le résidu est repris par l'acide chlorhydrique. Si le précipité est rouge, on ajoute de l'ammoniaque goutte à goutte jusqu'à ce que le rouge soit précipité, on filtre et on précipite par l'ammoniaque.

Procédé Maître. — Il est plus rapide. On fait bouillir, pendant deux heures, 10 grammes de quinquina concassé dans 125 grammes d'eau additionnée de 1,50 d'acide chlorhydrique, en remplaçant l'eau qui s'évapore, on fait une nouvelle décoction; on les évapore à la moitié de leur volume et on traite par la chaux hydratée en léger excès. On sèche le précipité à 100°, on l'agite à plusieurs reprises avec l'éther anhydre. On laisse évaporer à l'air, le résidu est la quinine. Le précipité calcaire est ensuite repris par l'alcool à 90° qui dissout la cinchonine. Ces procédés, par la méthode des pesées, ont tous un défaut, c'est d'être un peu longs.

On en a indiqué quelques-uns par la méthode des volumes qui sont plus rapides.

Le *procédé de M. Schoonbroodt*, de Liége, est très-commode et très-ingénieux.

On prépare la liqueur titrée suivante :

Eau distillée..................	72 cent. cub.	Ce qui donne 100 centim. cubes de liqueur.
Bromure de potassium.........	0 gr. 30	
Acide sulfurique.............	1 goutte.	
Hypochlorite titré contenant son volume de chlore...........	28 cent. cub.	

On obtient une liqueur rouge orangée, qui peut être décolorée par 20 centigrammes d'alcaloïdes mélangés dans les rapports où ils se trouvent dans le quinquina jaune.

On épuise alors 10 grammes de quinquina par trois décoctions avec de l'eau acidulée par 1/100 d'acide sulfurique. On décolore par le charbon animal et on étend la liqueur de façon à avoir 100 centimètres cubes. On verse alors avec une burette graduée cette liqueur décolorée dans 5 centimètres cubes de la solution bromée, contenue dans un tube, jusqu'à ce qu'elle devienne incolore. En lisant alors le nombre de centimètres cubes de liqueur versée, ou la quantité qui contient 1 centigramme d'alcaloïdes, il suffit de diviser 100 par ce nombre pour savoir combien de centigrammes d'alcaloïdes sont contenus dans les 10 grammes d'écorce.

Ce procédé a un défaut, c'est de ne pas indiquer la quantité de quinine contenue dans l'écorce, mais la quantité du mélange des alcaloïdes. Il serait facile de lui donner cet avantage, en traitant la décoction de quinquina par un alcali, puis par l'éther et reprenant le résidu de l'évaporation par l'eau acidulée par l'acide sulfurique; on éviterait ainsi la décoloration par le charbon animal qui retient quelquefois des quantités assez grandes d'alcaloïdes, et qui peut ainsi être cause de résultats fautifs.

Ce procédé deviendrait ainsi un des meilleurs moyens de dosage de la quinine et de la cinchonine.

M. Mayers a indiqué un autre procédé volumétrique. On précipite la quinine et la cinchonine des écorces convenablement épuisées au moyen d'une liqueur titrée, formée de :

Eau.	1000
Bichlorure de mercure.	13,546
Iodure de potassium. .	49,00

Un centimètre cube de cette liqueur précipite 0,0108 de quinine, 0,102 de cinchonine, 0,0120 de quinidine. On verse la liqueur titrée dans la solution d'alcaloïdes.

L'auteur conseille de décolorer les liqueurs quiniques par la dialyse. Si la liqueur ne contient pas de corps susceptibles de précipiter le nitrate d'argent. On peut rendre la réaction plus sensible en ajoutant un excès de liqueur titrée, et déterminant cet excès en ajoutant une liqueur normale de nitrate d'argent en présence de quelques gouttes d'une solution de chromate de potasse. Quand la couleur rouge du chromate d'argent se maintient constante, l'opération est terminée.

Le procédé le plus employé est celui de *MM. Glénard et Guillermond*, qui ont construit un appareil spécial pour ces essais.

On humecte avec de l'eau chaude 10 grammes de poudre de quinquina. Au bout de quelques minutes, on y ajoute par petites portions 10 grammes de chaux délitée et une quantité d'eau suffisante pour faire une pâte. On sèche au bain-marie et on la met dans un appareil à déplacement avec 100 centimètres cubes d'éther pur. On agite et après un quart-d'heure de contact on fait couler l'éther sur un filtre et ensuite dans un tube gradué nommé collecteur. Les 100 centimètres cubes d'éther ajouté contiennent toute la quinine des 10 grammes de poudre de quinquina. On retire du tube collecteur au moyen d'un robinet 20 centimètres cubes de solution éthérée et on y ajoute 10 centimètres cubes d'eau acidulée :

Eau.	1000
Acide sulfurique monohydraté.	3,02

Dix centimètres cubes de cette solution peuvent dissoudre toute la quinine (0gr.1) contenue dans 20 centimètres cubes de l'éther qui aurait servi à traiter un quinquina riche à 50 pour 1000. On agite le flacon, la quinine se dissout dans l'acide. Une certaine quantité de l'acide est donc combinée à la quinine, l'autre est libre. Il suffit de déterminer par un dosage alcalimétrique la quantité qui reste libre. On emploie une solution d'ammoniaque faible qui est capable de saturer son volume d'acide. Au moyen d'une burette de Mohr, on la fait tomber dans

le flacon où on a mis quelques gouttes de teinture de bois de Brésil qui devient violette quand l'acide est saturé.

On peut avoir ainsi la quantité d'acide sulfurique neutralisé par la quinine, et comme 10 centimètres cubes de cet acide peuvent saturer pour former du sulfate basique 0.2 décigr. de quinine, on peut en déduire la quantité de quinine. La burette étant divisée en 100 parties, une division correspond à 2 milligrammes de quinine.

Plus tard, les auteurs ont remplacé la solution d'acide sulfurique par une solution d'acide oxalique pulvérisé et séché entre des papiers (eau 1000, acide oxalique 4 gr.,086), et la solution d'ammoniaque par une solution de potasse ou de soude à l'alcool. Le bois de Brésil a été remplacé par le bois de Sainte-Marthe qui devient rouge sous la moindre influence.

MM. Thomas et Taillandier ont fait sur ce procédé quelques observations qui s'appliquent aussi aux autres procédés de dosage par l'éther :

La quinine est très-soluble dans l'éther, mais les autres bases le sont aussi un peu. Voici les nombres : 100 d'éther pur peuvent dissoudre 0,244 de quinidine et 0,040 de cinchonine à la température de 8°, soit 0,284 d'alcaloïdes autres que la quinine. On trouverait donc que 10 gr. de quinquina qui contiendrait ces alcaloïdes renfermeraient 0,284 de quinine ou 2,84 0/0. Or les quinquinas jaunes contenant en général 3,8 0/0 de quinine, on voit qu'on pourrait être conduit à des résultats très-exagérés. Dans ce cas hypothétique, le quinquina contiendrait 2,84 + 3,8 = 6,64 0/0 ou 66 °°/₀₀ de quinine. On peut rapprocher ce chiffre d'une expérience faite par MM. Glénard et Guillermond, dans laquelle ils ont trouvé pour un quinquina calisaya roulé le titre 60 °°/₀₀.

M. Personne et M. Baudrimont ont également constaté que ce procédé donnait souvent des résultats trop forts.

Ces chimistes conseillent avec raison d'employer, pour essayer les quinquinas, les procédés de traitement employés dans l'industrie.

Le sulfate de quinine renferme souvent des quantités considérables

d'autres alcaloïdes. Il peut contenir, sans qu'il y ait fraude, 3,5 % de sulfate de cinchonine. On a indiqué quelques procédés spéciaux pour ces essais.

Procédé Liebig. — Ce procédé consiste à introduire dans un tube de verre bouché 1 gr. de sulfate de quinine, 10 grammes d'éther et 2 grammes d'ammoniaque. On agite et on laisse reposer ; le liquide se sépare en deux couches, la cinchonine insoluble reste en suspension entre les deux couches.

M. Guibourt a modifié ce procédé : on introduit dans un flacon 2 gr., 50 de sulfate de quinine et 15 grammes d'ammoniaque, on laisse en contact 24 heures. On chauffe au bain-marie pour volatiliser l'excès d'ammoniaque ; on laisse refroidir ; on ajoute 30 grammes d'éther pur; on agite et on laisse reposer.

M. Stoddart propose d'examiner au microscope le précipité cristallin formé par une solution de sulfocyanure de potassium dans une solution saturée du sel à examiner. La solution est formée de

Eau . . .	45
Sulfocyanure	10

M. Ossian Henry a indiqué deux procédés, fondés sur la différence de solubilité des acétates des deux bases :

1° On dissout dans l'eau distillée le sulfate de quinine supposé impur. On y verse un excès de soude caustique. Le dépôt lavé est saturé à chaud par l'acide acétique, le mélange se prend par le refroidissement en une masse cristalline que l'on jette sur un linge fin. Le liquide, concentré à moitié, donne de nouveaux cristaux. L'eau mère est précipitée par la soude ; le précipité est lavé à l'éther ou à l'alcool à 22°, puis traité par l'alcool rectifié chaud; on évapore l'alcool et la cinchonine cristallise en petits cristaux qu'on pèse ;

2° On peut aussi triturer 10 grammes de sulfate avec 4 gr. d'acétate de baryte et 60 gr. d'eau aiguisée avec l'acide acétique ; le mélange se prend en une masse épaisse, cristalline, volumineuse, qu'on exprime sur une toile. L'eau mère est filtrée, on l'étend du double de son volume d'alcool à 36° avec un petit excès d'acide sulfurique. On filtre de

nouveau; on précipite par l'ammoniaque et on fait bouillir pendant quelques instants; il se précipite des flocons qui, à la lumière du soleil, sont cristallins et brillants; ils se réunissent quelquefois rapidement et sont formés de cinchonine pure; on filtre et on pèse. Ce dépôt représente à un huitième près en moins la cinchonine.

M. Bouchardat a également proposé d'utiliser les propriétés optiques de ces deux alcaloïdes : la cinchonine dévie à droite et la quinine à gauche.

La quinidine est, comme la cinchonine, peu soluble dans l'éther; elle resterait donc mêlée à la cinchonine entre les deux couches, mais elle se dissout si on ajoute une plus grande quantité d'éther.

Pour reconnaître sa présence, *MM. Bussy et Guibourt* ont proposé de dissoudre 1 gramme de sulfate de quinine dans 30 grammes d'eau bouillante, de précipiter par un excès d'oxalate d'ammoniaque et filtrer; le liquide qui reste est à peine amer, s'il n'y a que de la quinine et de la cinchonine, parce que leurs oxalates sont peu solubles. L'ammoniaque ne produit qu'un léger louche. S'il y a de la quinidine, comme l'oxalate de quinidine est plus soluble, la liqueur sera amère et elle précipitera par l'ammoniaque. Mais l'existence de la quinidine et de la cinchonine dans le sulfate de quinine ne constitue une fraude que si la quantité est considérable. Au contraire, certaines substances étrangères au quinquina sont quelquefois ajoutées au sulfate de quinine, dans le but évident de falsifier le produit. Le chimiste et le pharmacien peuvent arriver facilement à constater ces falsifications.

CHAPITRE XV.

FALSIFICATIONS DU SULFATE DE QUININE.

Tout corps blanc ou incolore, cristallisé en fines aiguilles ou amorphe peut servir à falsifier le sulfate de quinine surtout s'il est léger et amer. Ces corps sont empruntés tantôt au règne minéral, tantôt au

règne organique. Il suffit pour le reconnaître d'incinérer un peu de sulfate de quinine ; s'il y a une matière minérale il restera un résidu qu'il suffira d'étudier pour reconnaître la nature de l'agent qui a servi à la falsification, en tenant compte, toutefois, des altérations que la chaleur peut lui avoir fait éprouver. Les principales substances minérales employées sont le sulfate de chaux, l'acide borique, le sulfate de magnésie, le sulfate de soude, le carbonate de chaux et de magnésie. Il est à peine nécessaire d'insister sur les procédés qu'on pourra employer pour reconnaître ces corps. On traite le sulfate de quinine par l'eau légèrement acidulée par l'acide sulfurique.

Le sulfate de chaux et l'acide borique resteront insolubles ; s'il y a des carbonates, le dégagement d'acide carbonique révèlera leur présence. L'acide borique sera caractérisé par la coloration verte que sa solution alcoolique communique à la flamme de l'alcool; le sulfate de chaux donne un précipité blanc avec le chlorure de barium, calciné avec du charbon, il se transforme en sulfure de calcium qu'il est facile de reconnaître par l'oxalate d'ammoniaque. En traitant le sulfate de quinine par l'alcool, les sulfates de soude et de magnésie resteront insolubles ainsi que les carbonates et une partie de l'acide borique. On reprendra par l'eau qui dissoudra le sulfate de soude et de magnésie ; le premier sera caractérisé par le précipité de sulfate de baryte et par le poids du résidu obtenu par l'évaporation, le dernier par le même précipité et par celui de phosphate ammoniaco-magnésien.

En traitant les carbonates par de l'eau aiguisée d'acide sulfurique, on transformera les carbonates de chaux et de magnésie en sulfates, qu'on reconnaîtra comme précédemment. Signalons une dernière falsification très-grave mais sans doute involontaire. Mon collègue, M. Laget, chimiste chez MM. Lamoureux et Gendrot, a constaté qu'en faisant passer un courant électrique, au moyen d'une lame de fer, à travers une solution de certains sulfates venant d'Allemagne on obtient un abondant dépôt de cuivre, le sulfate de cuivre n'a pas d'inconvénient commercialement, car il fait disparaître la teinte jaune de certains sulfates.

Mais c'est surtout avec des matières organiques qu'on peut falsifier le sulfate de quinine.

L'oxalate d'ammoniaque, le sucre, le lactose, la mannite, l'amidon, les acides gras, la phlorizine, la salicine surtout ont été employés.

L'oxalate d'ammoniaque est facile à reconnaître par le précipité qu'il donne avec les sels de chaux et le dégagement d'ammoniaque qui résulte de l'action de la potasse.

Si on dissout le sulfate de quinine dans l'eau acidulée, les acides gras restent insolubles, on les reconnaîtra par l'étude de leurs propriétés.

Le sulfate de quinine brûlé répand une odeur de caramel s'il contient du sucre. La solution traitée par un alcali qui précipite la quinine laissera le sucre en solution. La liqueur de Fromerz, la potasse caustique et tous les réactifs du sucre permettront de le reconnaître et même de le doser. Il faut préalablement l'intervertir pour le transformer en glucose. Le lactose se retrouvera de la même manière. La solubilité dans l'alcool du premier et la facilité avec laquelle le dernier cristallise permettra de les distinguer.

On pourra, du reste, le doser par le procédé de M. Péligot. On traite par un lait de chaux : le sucre seul se dissout à l'état de sucrate dont on détermine le titre saccharimétrique.

La mannite pourra être isolée de la même manière.

On reconnaîtra l'amidon en faisant bouillir le résidu insoluble dans l'eau acidulée froide.

Ajoutant une petite quantité d'iode la coloration bleue apparaîtra immédiatement.

Chauffé avec de l'acide sulfurique concentré il se colorera en rouge de sang s'il contient de la salicine.

Chauffé avec du bichromate de potasse et l'acide sulfurique, il se dégage une odeur d'essence de reine des prés.

S'il n'y a que 10 0/0 de salicine dans le sel il vaut mieux le dissoudre dans six fois son poids d'acide sulfurique concentré; si on ajoute douze parties d'eau la salicine se précipite.

Si le sulfate de quinine contient de la phlorizine il suffit, d'après M. Chevallier, de le chauffer avec l'acide sulfurique concentré; il se forme une masse brunâtre, fluide, qui devient jaune orangée foncée après une heure de contact. Au bout de vingt-quatre heures, il se forme des cristaux aiguillés disposés en rayons dans un liquide opalin.

La phlorizine pourra encore être reconnue en traitant le sulfate de quinine par très-peu d'eau légèrement acidulée; la phlorizine est très-peu soluble dans l'eau. En ajoutant de l'ammoniaque au résidu il se colorera en rouge à l'air au bout de peu de temps en donnant de la phlorizéine.

Telles sont les principales falsifications et les moyens de les reconnaître. Il nous reste à en indiquer une autre qui va faire l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE XVI.

RÉACTION GÉNÉRALE DES ALCALOIDES DES QUINQUINAS.

En 1858 un chimiste, M. Grahe, publia dans un journal anglais un procédé propre à reconnaître les écorces de quinquina. Il consistait à chauffer une petite quantité de poudre dans un tube; il se dégageait des vapeurs rouges très-visibles dont il ignorait la cause. D'après M. Bœttger, il fallait l'attribuer à l'action de la chaleur sur le rouge cinchonique. Mais M. Batka montra, en 1859, que cette réaction était due à l'action de la cellulose sur les alcaloïdes du quinquina. Non-seulement la cellulose, mais encore la gomme, l'amidon, la dextrine, le sucre chauffés avec de la quinidine donnaient lieu à de magnifiques vapeurs purpurines. La cinchonidine, la cinchonine et même la quinine pouvaient remplacer la quinidine, mais les vapeurs de la quinine sont moins belles.

M. Horace Kœchlin, dans des recherches faites au point de vue de la teinture, montra que la cinchonine chauffée avec l'acide oxalique et l'acide tartrique donnait naissance également à des vapeurs purpurines.

Un autre chimiste, dont j'ignore le nom, prétendit que cette réaction appartient au chlorhydrate de quinine, que ni la quinine pure ni le sulfate chauffés ne donnaient de vapeurs, mais que la présence de $\frac{1}{100}$ de chlorhydrate de quinine suffisait pour leur communiquer cette propriété. D'autres chimistes la considèrent comme une propriété commune à tous les sels de quinine.

On le voit, cette réaction est loin d'être fixée. La cause en est encore inconnue. Il m'a semblé intéressant de la vérifier. Je fis plusieurs essais dans le but de déterminer quels sont les corps qui jouissent de cette propriété. Je me proposais ensuite de rechercher la nature de cette singulière réaction. Je communiquai à la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques une note, dans laquelle je montrai que cette propriété appartenait aux glucosides, et que par conséquent cette réaction pouvait servir soit à déterminer la falsification d'un sulfate de quinine par un glucoside, soit à démontrer par un moyen rapide la présence dans un corps donné du radical glucose.

Arrivé à ce point et voyant quelle importance pouvait avoir cette réaction, soit pour le pharmacien soit surtout pour le chimiste, je songeai, un peu tard il est vrai, à vérifier les expériences de mes devanciers. Le grand nombre de corps qui, d'après mes recherches, pouvaient communiquer cette propriété au sulfate de quinine et la diffusion de ces corps autour de nous, me faisaient un devoir de rechercher si le sulfate de quinine *pur* du commerce ne renfermait pas assez de cellulose ou autres corps analogues, pour donner naturellement des vapeurs rouges : l'expérience vérifia ma prévision. Tous les sulfates de quinine chauffés dans un tube donnèrent des vapeurs rouges (1).

Je préparai de la quinine pure en précipitant par l'ammoniaque une solution bien limpide de sulfate basique de quinine. Lavant le précipité par décantation et le séchant à l'abri des poussières de l'atmosphère, j'obtins de la quinine pure que je soumis à la réaction. Ni la

(1) Quelques expériences antérieures m'avaient déjà conduit à le penser.

cellulose, ni la gomme, ni l'amidon ne donnèrent de vapeurs rouges, contrairement aux expériences de Batka.

Une goutte d'acide sulfurique ajoutée à cette quinine ne lui communique pas la propriété de donner des vapeurs rouges, mais elle en donne immédiatement si en même temps on lui ajoute une trace d'amidon. C'est là sans doute ce qui était arrivé à M. Batka, car la quinine du commerce, précipitée par l'ammoniaque du sulfate acide de quinine, contient fréquemment du sulfate non décomposé, comme l'a constaté mon collègue M. Laget.

Mes premières expériences m'avaient conduit à considérer comme des glucosides un grand nombre de corps. Les nouvelles recherches que je vais continuer ont déjà modifié cette idée ; mais il n'en reste pas moins un fait acquis, c'est que les glucosides, chauffés avec le sulfate de quinine, dégagent des vapeurs purpurines. L'acide oxalique et l'acide tartrique, d'après M. Kœchlin, et sans doute beaucoup d'autres substances, jouissent de cette propriété.

Le tartrate de quinidine, chauffé seul, ne donne pas de vapeurs ; si on y ajoute une goutte d'acide sulfurique, il en donne.

Ces expériences demandent à être faites avec le plus grand soin. Les tubes ne doivent pas être essuyés avec du papier, car on y introduirait de la cellulose. Voici le procédé que j'emploie : j'introduis la matière mélangée avec soin dans un petit dé de platine, nettoyé avec un pinceau de fil de cuivre, lavé et séché dans la flamme de la lampe à alcool ; ce dé de platine est introduit dans un tube de verre plus long. On chauffe et les vapeurs purpurines se déposent sur les parois du tube de verre. Il faut aussi employer des matières très-pures, ne contenant pas de produits étrangers susceptibles de produire seuls la réaction.

J'ai essayé d'isoler la matière colorante par divers procédés.

Pour la produire en grande quantité, je chauffe dans une cornue de grès un mélange à volumes égaux de sulfate de quinine et de tannin. Des vapeurs rouges se produisent et on peut les condenser dans un récipient. Mais comme elles sont très-denses, il faut employer une très-petite cornue et la faire traverser par un courant assez rapide d'acide

carbonique. Elle se condense dans le récipient sous forme d'une matière rouge très-épaisse, soluble dans l'eau acidulée et dans l'alcool, très-peu ou pas soluble dans l'éther, presque insoluble dans l'eau. Il s'y mêle une grande quantité de matières empyreumatiques. A la suite du récipient les vapeurs traversent de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique qui enlève les dernières traces de la vapeur colorée.

Pour extraire la matière, j'ai essayé plusieurs procédés. Cette couleur est soluble dans les acides et elle est précipitée par les alcalis. J'ai donc songé à la préparer en précipitant sa solution chlorhydrique par un carbonate ou un bicarbonate; il se forme un précipité rose qui, agité avec l'éther, abandonne la base de la couleur. La solution éthérée, en effet, présente les propriétés de la matière colorante primitive. Ce procédé ne m'a pas conduit à un bon résultat ; j'ai alors employé le procédé usité pour précipiter un grand nombre de matières colorantes.

Si en effet on ajoute du sel marin à une solution chlorhydrique de cette couleur, au bout de quelques heures la matière colorante forme un précipité rose sur les parois du vase. On décante le liquide et on reprend le précipité par l'alcool absolu, on précipite ensuite la base par un alcali comme précédemment. Ce traitement par le sel marin offre l'avantage d'éliminer la plupart des matières empyreumatiques. Le principe de cette couleur est un alcali, puisqu'il se dissout dans les acides. Je n'ai point encore pu vérifier s'il est azoté, mais cela est certain. Il est incolore ou légèrement rosé.

La solution dans les acides est colorée en rouge; elle est jaunâtre si l'acide est en excès. Ces caractères sont ceux des sels de rosaniline; mais cette matière ne paraît pas, comme la rosaniline, susceptible de se fixer directement, du moins sur les tissus de soie. Il est donc peu probable qu'elle puisse avantageusement être utilisée dans la teinture; néanmoins son étude pourra peut-être, au point de vue scientifique, conduire à quelques résultats intéressants sur la nature de la quinine.

Tel est l'état actuel des expériences que j'ai entreprises, et que des circonstances indépendantes de ma volonté ne m'ont pas permis de terminer. J'ai pensé que, quelque incomplètes qu'elles fussent, elles

ne pouvaient être omises dans une histoire des alcaloïdes des quinquinas. Du reste, ces tâtonnements, ces mésaventures qui poursuivent le chimiste dans toute recherche, ont un certain intérêt au point de vue de l'histoire. Ils servent à notre instruction en nous montrant avec quelle défiance il faut accepter les expériences incomplètes qui ont été faites auparavant. Je me propose de continuer cette étude prochainement, afin de déterminer plus complétement les propriétés de cette matière colorante, sa composition et les relations qui la lient à la quinine. Jusqu'à présent le tannin m'a paru le corps le plus convenable pour la préparation de ce produit. Je pense cependant qu'en le remplaçant par des corps de composition plus simple, on obtiendrait moins de matières empyreumatiques.

CHAPITRE XVII.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DES ALCALOIDES DU QUINQUINA ET MODE D'EMPLOI.

Au point de vue fébrifuge, les alcaloïdes constituent la partie active du quinquina.

Tous les alcaloïdes du quinquina sont fébrifuges, mais pas tous au même degré.

La quinine présente la plus grande énergie. C'est surtout à l'état de sulfate qu'elle est administrée au malade. A la dose de 15 à 30 centigrammes, le sulfate de quinine active la circulation. A 60 centigrammes, le système nerveux est excité ; il détermine de la céphalalgie, des bourdonnements d'oreilles, un affaiblissement de l'ouïe et de la vue, des vomissements, du délire et même la mort à des doses plus élevées.

Ces phénomènes sont accompagnés de mouvements fébriles très-intenses, que de nouvelles doses de sulfate de quinine augmentent.

En même temps la quinine produit une excitation de la muqueuse,

de l'estomac, de la gastralgie et de la diarrhée ; c'est pour éviter ces derniers effets qu'on l'associe avec l'opium.

Le sulfate de quinine est absorbé très-rapidement, mais il ne séjourne pas dans l'économie et passe très-vite dans l'urine.

Le sulfate de quinidine possède également une action fébrifuge.

Le sulfate de cinchonine également ; il suffit, du reste, pour en être convaincu, de se rappeler que pendant longtemps on a employé comme fébrifuges des écorces qui ne contiennent que de la cinchonine. Mais ses effets sont moins énergiques ; il faut en augmenter la dose de 1/3.

Le sulfate de cinchonine est maintenant abandonné. Il ne cause pas de bourdonnements d'oreilles ni de troubles de la vue, mais de la céphalalgie, des douleurs précordiales et des soubresauts.

On emploie les alcaloïdes du quinquina pour les fièvres intermittentes, les fièvres pernicieuses, les rhumatismes, la goutte, les névroses.

On l'a proposé également pour détruire le ténia, l'ascaride lombricoïde, l'oxyure vermiculaire.

Le sulfate de quinine s'administre en potion en dissolution dans quelques gouttes d'eau de Rabel, en pilules avec ou sans extrait thébaïque, en nature dans des pains azymes.

On l'administre aussi quelquefois dans du café noir, qui dissimule le goût amer du sel ; il se forme aussi un peu de tannate de quinine insoluble, mais ce sel est parfaitement soluble dans les acides, et par conséquent il doit être très-bien absorbé.

Lorsque l'estomac ne peut le supporter, on l'administre en lavement dissous avec un peu d'eau de Rabel. Mais dans ce cas l'absorption est plus rapide et le médicament séjourne très-peu dans l'économie ; il faut le faire prendre peu de temps avant l'accès.

On peut encore l'employer pour l'usage externe et pour cela on a proposé d'employer la quinine en dissolution dans les huiles. Comme la quinine est très-peu soluble dans les matières grasses, on la combine avec un acide gras, et le savon quinique ainsi obtenu est alors soluble. Pour obtenir facilement une combinaison de

la quinine avec un acide gras, il suffit de triturer la quinine avec l'acide oléique. On pourrait aussi précipiter le sulfate de quinine par un oléate.

La quinine est employée non-seulement à l'état de sulfate, mais aussi à l'état de quinine, de tannate de quinine, de valérianate, de lactate, d'arséniate et d'arsénite. Il nous semble que toutes ces formes sont pour le moins inutiles, et que le sulfate et la quinine pure sont les seules formes nécessaires de ce médicament.

MM. Trousseau et Pidoux ont prétendu que la quinine brute est la forme préférable. Je ne puis comprendre le motif qui peut faire préférer à ces savants un médicament sans valeur certaine, d'une composition variable, contenant une grande quantité de principes inertes. Il me semble qu'il n'y a que deux formes rationnelles pour administrer ce produit : la poudre de quinquina ou la quinine pure et ses sels.

AUTEURS A CONSULTER

POSTÉRIEURS A GEHRARDT.

Gehrardt. — Chimie organique.

Berthelot. — Chimie organique fondée sur la synthèse.
Leçons de la Société chimique.

Würtz. — Chimie médicale.
Leçons de philosophie chimique.
Histoire des glycols (Société chimique).

Pelouze et Frémy. — Chimie générale.

Barreswill et Girard. — Dictionnaire de chimie industrielle.

Girardin. — Chimie industrielle.

Laurent. — Méthode de chimie.

Schützenberger. — Matières colorantes.

Soubeiran. — Traité de pharmacie.

Guibourt. — Drogues simples.

Weddel. — Histoire naturelle des quinquinas.

Delondre et Bouchardat. — Quinologie.

Planchon. — Des quinquinas.

Trousseau et Pidoux. — Traité de thérapeutique.

Briquet. — Histoire thérapeutique des quinquinas.

Annalen der chemie und pharmacie :
Strecker. — Oxycinchonine.
Hesse. — Sels de quinine et de cinchonidine.
Stenhouse. — Sels de quinidine.
Schulze. — Réactifs de quinine.

Répertoire de chimie pure et appliquée. — Rabourdin.
Bulletin de la société chimique. — Schonbroodt.
Mayer.
Sonnerschein.
} Essai des quinquinas.

De Vry. — Quinquina de Java.
Préparation de quinine.
Clarke. — Préparation de quinine.
Thomas et Taillandier. — Quinimétrie.
Herapath. — Iodosulfates.
Groves. — Réactifs.
Glénard et Guillermond. — Quinimétrie. (*Journal de pharmacie et de chimie.*)
Viertelyahr. — Grahe, réaction de quinine.
Batka, réaction.
Leist, analyse.
Schützenberger. — Comptes rendus.
Benzoïlquinine.
Oxyquinine.
Oxycinchonine.
H. Kœchlin. — Vert de quinine. (*Bulletin de la Société de Mulhouse.*)
Richard Grœffingoff. — Chlorure de zinc et alcaloïdes. (*Journal für praktischen chemie.*)

Vu et approuvé,
M. BERTHELOT.

Permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
A. MOURIER.



TABLE DES MATIÈRES.

Paris. — Imp. Divry et Cᵉ, rue N.-D. des Champs, 49.